COUNTWAY LIBRARY
HC 52YY

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

4728-4/28

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKELSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
K. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, SEWAREN N. J. USA.
W. KELLER, FREIBURG I. B.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
A. NITSCHKE, TÜBINGEN
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
O. ULLRICH, BONN
A. WISKOTT, MÜNCHEN

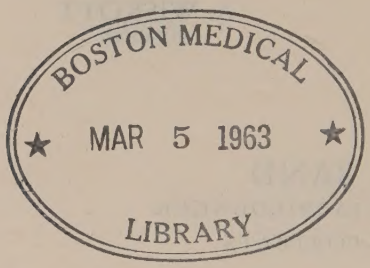
76. BAND
MIT 180 TEXTABBILDUNGEN
UND 2 PORTRÄTS

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1955

Alle Rechte vorbehalten.

Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages
ist es auch nicht gestattet, einzelne Beiträge oder Teile daraus
auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

Springer-Verlag, Berlin / Göttingen / Heidelberg.
Printed in Germany.



Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr.

Inhalt des 76. Bandes.

Erstes Heft.

(Abgeschlossen am 21. Februar 1955.)

Rudder, B. de, August von Reuß zum Gedächtnis 1

Kosenow, W., u. H.-R. Wiedemann, Cytologische Untersuchungen über die Alder-Anomalie der Leukocyten. Mit 14 Textabbildungen 4

Weisse, K., Generalisierte Cytomegalie und lokalisierte Pneumocystose bei einem Fall von interstitieller, plasmacellulärer, frühinfantiler Pneumonie. Mit 4 Textabbildungen 27

Hanssler, H., Untersuchungen über die Wirkung sehr hoher Vigantolgaben bei verschiedenen Kostformen. Mit 3 Textabbildungen 33

Schlange, H., Die Übertragbarkeit der Tuberkulinhautempfindlichkeit von Kindern auf Meerschweinchen durch Cantharidenblasensedimente . . . 39

Künzer, W., E. Schütz u. E. Ambs, Untersuchungen zur Heinzkörperbildung in Neugeborenenerythrocyten. III. Mitteilung. Zur Aktivität der Katalase im Neugeborenenblut. Mit 1 Textabbildung 48

Künzer, W., Untersuchungen über das Vorkommen fetalen Hämoglobins bei Blutkrankheiten. Mit 1 Textabbildung 58

Wilhelm, G., Elektronenoptische Untersuchungen zur Verknöcherung. Mit 7 Textabbildungen 73

Zweites Heft.

(Abgeschlossen am 20. April 1955.)

Schönenberg, H., Über die Kombination von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten mit Extremitätenmißbildungen. Mit 13 Textabbildungen . . . 79

Schaper, G., u. B. S. Schultze-Jena, Herzbeteiligung bei Poliomyelitis. Mit 5 Textabbildungen 91

Keuth, U., Sphygmographische Blutdruckmessung bei Säuglingen mit dem „Infratonsystem". (Diskussion zur Methodik.) Mit 3 Textabbildungen 107

Schmöger, R., Behandlungsversuch der interstitiellen Pneumonie mit „Primaquine" 120

Gleiss, J., u. L. Büscher, Beiträge zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart. VII. Mitteilung. Vergleichende Untersuchungen zur Ernährung der Frühgeborenen mit einer evaporierten $^4/_5$-Milch, einer Frauenmilch mit Buttermilchzusatz und einer mit unverdünnter, evaporierter Milch (Doppelmilch) angereicherten Frauenmilch. Zugleich ein Beitrag zur Fetttoleranz des frühgeborenen Kindes. Mit 4 Textabbildungen 126

Gleiss, J., u. H.-G. Weber, Beiträge zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart. VIII. Mitteilung. Die Entwicklung der Wärmeregulation von Frühgeborenen im Vergleich zu Neugeborenen. Mit 4 Textabbildungen 138

Grützner, A., u. Fr. Koch, Elektrencephalographische Befunde bei subduralen Ergüssen im Säuglings- und Kleinkindesalter. (Diagnostische und epikritische Untersuchungen.) Mit 5 Textabbildungen 148

Matthes, A., Psychische Veränderungen bei moderner antiepileptischer Therapie im Kindesalter 167

Drittes Heft.

(Abgeschlossen am 23. Mai 1955.)

Lorenz, E., u. H. Kaloud, Klinische Beiträge zur Masernencephalomyelitis 175

Braun, O. H., u. H. Specht, Beitrag zur Epidemiologie der infektiösen Colienteritis der Säuglinge. Mit 1 Textabbildung 197

Koch, Fr., H. E. Schultze, G. Schwick u. F. K. Beller, Beobachtungen bei angeborenem Faktor VII-Mangel (Hypokonvertinämie). Mit 2 Textabbildungen 208

Sauthoff, R., u. L. Goerttler, Virologische Untersuchungen während des Auftretens der Poliomyelitis in Freiburg und Umgebung 1953. Mit 8 Textabbildungen 234

Gädeke, R., Beitrag zum Problem der „Aktivierungshypothese" postvaccinaler Infektionskrankheiten. Mit 2 Textabbildungen 251

Gleiss, J., Zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart. IX. Mitteilung. Über fütterungs- und umweltbedingte Atemstörungen bei Frühgeborenen. Mit 2 Textabbildungen 261

Gleiss, J., Zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart. X. Mitteilung. Die Polyvinylchlorid-Dauersonde bei der Prophylaxe fütterungsbedingter Atemstörungen bei frühgeborenen Kindern. Mit 3 Textabbildungen . . 269

Viertes Heft.

(Abgeschlossen am 20. Juli 1955.)

Müller, D., Über die physikalischen Grundlagen der Pneumencephalographie, dargestellt am Modell und an klinischen Beispielen unter besonderer Berücksichtigung der sog. „Fehlfüllung" der Ventrikel. Mit 1 Textabbildung 281

Burgstedt, K., u. F. Hartl, Kongenitale Leukämie, zugleich ein Beitrag zum Problem der leukämischen Reticuloendotheliose. Mit 10 Textabbildungen 298

Verron, G., u. I. Verron, Die Blutliquorschranke für Depot-Penicillin im Kindesalter. Mit 1 Textabbildung 320

Lang, K., Listeria-Infektion als mögliche Ursache früh erworbener Cerebralschäden. Mit 2 Textabbildungen 328

Goebel, A., W. Oehlert, G. Rudolph u. P. Schneppenheim, Organveränderungen bei interstitieller, plasmacellulärer Pneumonie. Mit 4 Textabbildungen 340

Thalhammer, O., u. E. Heller-Szöllösy, Exogene Bildungsfehler („Mißbildungen") durch Lostinjektion bei der graviden Maus. (Ein Beitrag zur Pathogenese von Bildungsfehlern.) Mit 9 Textabbildungen 351

Weller, R., Zur Erzeugung von Pneumocystosen im Tierversuch. Mit 9 Textabbildungen 366

Zeisel, H., u. G. Helbig, Polyostische, polytope, fast systematisierte Skeletaffektion mit parossalen Herden beim Säugling. Mit 9 Textabbildungen. 379

Fünftes/Sechstes (Schluß-)Heft.

(Abgeschlossen am 26. August 1955.)

Professor Hans Kleinschmidt zum 70. Geburtstage. Mit 1 Porträt 389

Baumann, Th., Fragen zur Tuberkulin-Vortestierung bei der BCG-Impfung. Mit 1 Textabbildung 392

Frontali, G., Aktuelle diagnostische und therapeutische Probleme bei der Poliomyelitis im akuten Stadium 402

Hallman, N., H. Tähkä u. A. Ylppö, Über psychische Dauerschäden und Säuglingsintoxikation (Präliminäre Mitteilung) 413

Wallgren, A., Kinder im Krankenhaus 417

Schiff, E., Künstliche Ernährung und Ekzemverhütung beim Säugling . . 426

Fanconi, G., E. Rossi, E. Köng u. J. Friderich, Über die Behandlung des akuten Stadiums der Poliomyelitis im Kinderspital Zürich im Jahre 1954. Mit 1 Textabbildung 435

Herken, H., Pharmakologische Grundlagen der Therapie mit Kationen-Austauschern. Mit 10 Textabbildungen 440

Köttgen, U., u. E. Braun, Frühgeburt und Kernikterus. Mit 1 Textabbildung 454

Adam, A., u. H. Gutheil, Vitamin A-Bilanzversuche bei Säuglingen . . . 462

Thoenes, F., Säuglingstuberkulose 476

Linneweh, F., Zur Nosologie zentralnervöser Reizzustände bei Infekten der Säuglinge und Kleinkinder. Mit 3 Textabbildungen 482

Berfenstam, R., u. B. Vahlquist, Die Bedeutung des Unglücksfalles als Todesursache bei Kindern. Mit 6 Textabbildungen 489

Schäfer, K. H., A. M. Breyer u. H. Karte, Das Spurenelement Eisen in Milch und Milchmischungen. Mit 4 Textabbildungen 501

Keller, W., u. P. Biesalski, Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese der akuten Durchfallerkrankungen mit Ernährungsstörung. II. Mitteilung. Mit 1 Textabbildung 514

Joppich, G., Über die Bedeutung der Milchmolke für die Ernährung des Säuglings. Mit 3 Textabbildungen 531

Heck, W., Über koordinierte Fehlbildungen bei congenitalen Angiokardiopathien 542

Ballowitz, L., u. H. Schäfer, Über Leukocytenwanderungen bei Säuglingen. I. Mitteilung. Mit 2 Textabbildungen 551

Ballowitz, L., u. H. Schäfer, Über die Wirkung lebender und toter Mikroorganismen auf die Leukocytenwanderung in vitro. II. Mitteilung. Mit 4 Textabbildungen 564

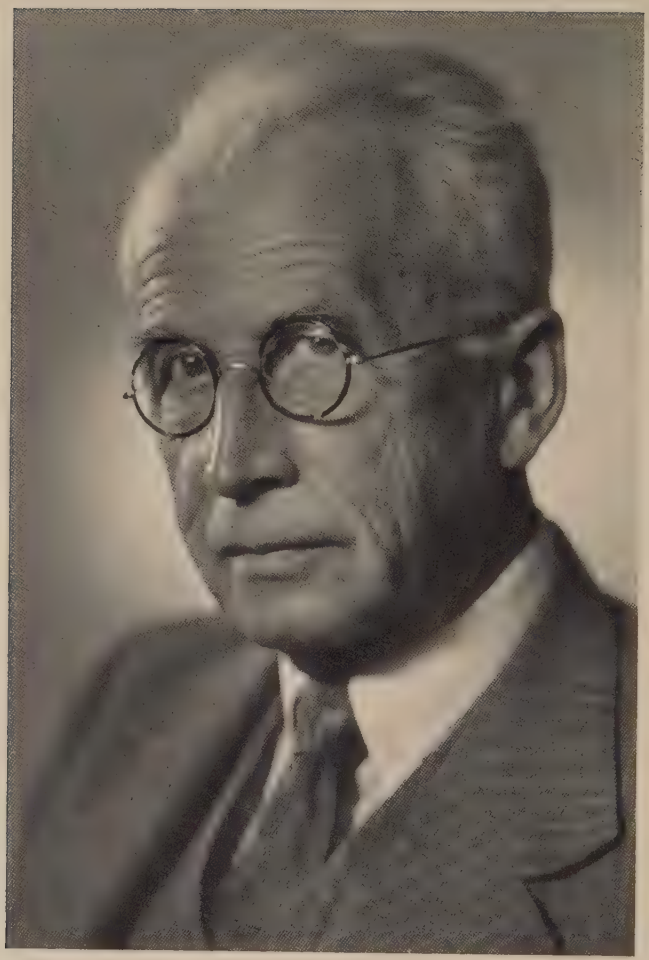
Ballowitz, L., u. H. Schäfer, Einfluß antibiotischer Präparate auf die Leukocytenwanderung in vitro. III. Mitteilung. Mit 1 Textabbildung . . 574

Ballowitz, L., G. Fleischhauer u. A. Loeschke, Erfolgreiche Desensibilisierung einer Subsepsis allergica tuberculosa mit intravenösen Tuberkulineinspritzungen 586

Seckel, H. P. G., and E. J. Plotz, Sexual Precocity Due to Estrogen- and Progesterone-Producing Organoid Luteoma of the Ovary. With 8 figures 593

Nitsch, K., Motilitätsstörungen des Digestionstraktes bei Säuglingen und Kindern. Mit 8 Textabbildungen 609

Autorenverzeichnis 626



Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 76

Springer-Verlag
Berlin · Göttingen · Heidelberg

August von Reuß zum Gedächtnis.

Am 31. Oktober 1954 erlag der emeritierte Ordinarius der Kinderheilkunde der Universität Wien, Professor August von Reuss nach einem nur kurzen Krankenlager von 7 Tagen einer Hirnthrombose — knapp ein Halbjahr erst, nachdem Familie und Freunde, Schwestern und Schüler seinen 75. Geburtstag hatten begehen können.

Wir gedenken seiner an dieser Stelle als Mitherausgeber der Zeitschrift, deren Kollegium er über 12 Jahre, von 1933 bis zur Begründung der Österreichischen Zeitschrift für Kinderheilkunde angehört hatte.

Im Jahre 1914 war bei Julius Springer in Berlin in der angesehenen, von Schittenhelm begründeten Monographiensammlung „Enzyklopädie der klinischen Medizin" ein stattlicher Band von 550 Seiten über „Die Krankheiten des Neugeborenen" erschienen. Als Autor zeichnete „Dr. August Ritter von Reuss, Assistent der Universitäts-Kinderklinik, Leiter der Neugeborenenstation an der 1. Universitäts-Frauenklinik Wien".

Eine derartige monographische Darstellung entsteht nicht von ungefähr. Aus einer sudetendeutschen Familie stammend — die direkten Vorfahren waren bis zum Urgroßvater Gelehrte und Forscher — wurde von Reuss am 28. Mai 1879 in Wien geboren; er hatte 1903 sein Medizinstudium beendet, war bei Escherich als Sekundärarzt eingetreten, hatte 1905 einen Studienurlaub bei Hofmeister in Straßburg zu spezieller Ausbildung im damals jungen Fach der physiologischen Chemie verbracht, was das eigene Arbeitsgebiet in den folgenden Jahren sichtlich befruchtete und als Clemens von Pirquet 1911 den Escherichschen Lehrstuhl in Wien übernahm, wurde von Reuss, weiterhin Assistent der Kinderklinik, die Leitung der Neugeborenenabteilung an der Universitäts-Frauenklinik von Hofrat Professor Dr. Schauta übertragen. Eine immerhin 8jährige pädiatrische Erfahrung also brachte von Reuss bereits mit — nicht unwesentlich, ja wohl Voraussetzung für die ausgezeichnete klinische Auswertung des reichen Kindermaterials einer großen geburtshilflichen Abteilung, die dann im genannten Band ihren Niederschlag finden konnte.

Dieser „Reuss" — sein Autor habilitierte sich im gleichen Jahre an der Universität Wien — wurde zu einer wohlvertrauten Quelle all jenen Pädiatern, die in den Jahren nach dem ersten Weltkrieg sich in ihr Fachgebiet einarbeiteten. Was der Band für die gesamte Pädiatrie bedeutete mag daraus erhellen, daß er sowohl in England wie in USA ins Englische übersetzt wurde.

Die auf dem Titel dokumentierte Stellung des Autors zeigte zudem, daß in der für pädiatrische Probleme bereits sehr früh aufgeschlossenen

österreichisch-ungarischen Monarchie, in der die Kinderheilkunde bereits 1851 medizinisches Lehrfach geworden, schon 1914 Einrichtungen selbstverständlich waren, über deren Zweckmäßigkeit noch ein Halbjahrhundert später in Deutschland Diskussionen, Petitionen und Resolutionen nötig wurden: die pädiatrische Versorgung von Neugeborenenabteilungen.

Es kann kaum überraschen, daß ein mit solcher Materie vertrauter Autor nunmehr durch Jahrzehnte die Neugeborenenpathologie in den bekannten Handbüchern von Halban-Seitz und von Pfaundler-Schlossmann zu bearbeiten hatte. Und wenn eine zuweilen etwas spitze Wiener Zunge von Reuss den „Erfinder des Neugeborenen" nannte, so traf das doch eben den wahren Kern, daß von Reuss ein großes und praktisch bedeutungsvolles Kapitel der kindlichen Pathologie eigentlich erschlossen hatte.

Der 1. Weltkrieg unterbrach mit Chefarzttätigkeit an militärischen Infektionsabteilungen in Serajewo und Belgrad das pädiatrische Wirken; die Auflösung der Donaumonarchie verbog manche bislang geradlinig erschienene Laufbahn. Das unbeschreibliche Nachkriegselend der Wiener Kinder, für die damals Pirquet die große Speisung durch die Quäker organisierte, trifft von Reuss in den Wiener Kinderspitälern, und in diesen neuen Aufgaben entfaltet er jenes Innere seines Wesens, das ihm die Herzen all derer gewann, die mit ihm zu tun hatten: seine Güte und Bescheidenheit, sein Wirken für soziale Gerechtigkeit, sein Organisieren in der Stille, seine Unermüdlichkeit im kleinen ärztlichen Tun. Er arbeitet an der Kinderabteilung der Wiener Allgemeinen Poliklinik, am Kinderambulatorium eines Arbeiterviertels und — seit 1924 a. o. Professor — am Franz-Josef-Spital in Wien; er erreicht die Gründung einer Säuglings- und Kinderschwesternschule. Unterweisung in der Kinderpflege, Bekämpfung der das Säuglingsalter bedrohenden Schäden, Stillpropaganda und fürsorgerische Aufgaben des Kindesalters füllen die Jahre. Erst 1930 erfolgte ein Ruf auf den Grazer Lehrstuhl der Kinderheilkunde. Da stirbt 1934 Leopold Moll, nicht nur der Leiter der „Reichsanstalt für Mütter- und Säuglingsfürsorge" in Wien, sondern deren allverehrter, väterlicher Betreuer, der nur schwer zu ersetzen ist. Die Nachfolge wird — begreiflicherweise — von Reuss angeboten, der nach Wesensart und bisheriger Tätigkeit so ganz für die mit dieser Anstalt verbundenen großen organisatorischen Aufgaben geschaffen erscheint und von Reuss gibt wirklich den Grazer Lehrstuhl auf, um die Reichsanstalt zu übernehmen in der Hoffnung, an dieser Stelle nun ein wirklich breites Feld fürsorgerischen Wirkens zu finden. Der Entschluß hat ihm viele Enttäuschungen eingetragen, von Reuss fand vielfach nicht die ihm zunächst behördlich zugesagte Unterstützung — ein heute so geläufig gewordenes Versagen der Bürokratien, mit dem

so viel Staatsvertrauen und guter Wille zu Mitarbeit zerstört wird. Von Reuss hat in dieser Tätigkeit allen Widerwärtigkeiten zum Trotz viel Bleibendes schaffen können und die seit 1918 in schlechten finanziellen Verhältnissen befindliche Institution zu neuer Anerkennung gebracht, auch nachdem sie seit 1938 die so unverbindliche Benennung „Wiener städtische Kinderklinik Glanzing" führen mußte. Merkwürdigerweise ist es von Reuss trotz unausgesetzter Bemühungen bis zu seinem Tode nicht gelungen, der Anstalt die alte Bezeichnung wiederzugewinnen. Aber wenn heute in Österreich selbst in Landstädten die Kinderabteilung des Krankenhauses und die Neugeborenenstation einer Gebäranstalt von Pädiatern betreut werden oder Frauenmilchsammelstellen entstanden sind, so ist das im wesentlichen das Verdienst dieses Mannes, der immer wieder mahnend und warnend auf die Probleme der Fürsorge hinweist. Es wird sein Satz berichtet: „Man muß die Mütter dieses Landes aufwiegeln — auf daß sie eine bessere Fürsorge für ihre Kinder verlangen."

1949 fällt dem nun 70jährigen eine neue Aufgabe zu, er übernimmt den Lehrstuhl an der Wiener Universität, den einst Escherich und Pirquet innegehabt. Wenn er damit auch seine bisherige Arbeitsstätte aufgeben muß, so ist er längst schon offiziell der pädiatrische Ratgeber der obersten staatlichen Gesundheitsbehörden, der er auch nach seiner am 1. Oktober 1952 erfolgten Emeritierung bis zu seinem Tode bleibt. „Über Aufgaben und Wünsche der österreichischen Kinderärzte" lautet wie ein Sinnbild seines Wirkens der Titel seiner letzten Veröffentlichung.

Soviel über den Arzt, Lehrer und Organisator, den seine Patienten, Schwestern, Schüler verehrten und liebten. Verehrung und Liebe aber gilt stets dem Menschen. Das Wirken von Reuss' kam aus einem warmherzigen, allem Wertvollen aufgeschlossenen Wesen, das er bis zum letzten Atemzug bewahrte. All jenen, die von Reuss noch wenige Wochen vor seinem Tode auf der Essener Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, deren Ehrenmitglied er war, in unveränderter Frische und der ihm eigenen Lebhaftigkeit gesehen hatten, schien dieser jähe Abschluß fast unbegreiflich. Mit ihm schied einer der letzten unmittelbaren Escherichschüler und ein Pädiater, der bis zuletzt die seit je selbstverständlichen besten Beziehungen zwischen Deutscher und Österreichischer Pädiatrie stets gepflegt hat, die in so manchen Tagungen der Deutschen Gesellschaft auf österreichischem Boden (Innsbruck 1925, Wien 1932) ihren sichtbaren Ausdruck gefunden haben. Er wird in der Pädiatrie nicht vergessen werden.

B. de Rudder.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 4—26 (1955).

Aus der Kinderklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Mai)
und der Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
(Chefarzt: Prof. Dr. H.-R. Wiedemann).

Cytologische Untersuchungen über die Alder-Anomalie der Leukocyten* **.

Von

Wilhelm Kosenow und Hans-Rudolf Wiedemann.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. September 1954.)

A. Einleitung.

Das klinische und cytologische Interesse für die nach Alder benannte Granulationsanomalie der Leukocyten ist eher noch gewachsen, seitdem Undritz, Wiedemann sowie Ullrich u. Wiedemann auf die weitgehende Übereinstimmung dieser Varietät mit der bei Pfaundler-Hurlerscher Krankheit vorkommenden Leukocytengranulierung (Jürgens, Reilly, Brugsch, Wiedemann u. a.) hingewiesen und für all diese mit einer Dysostosis enchondralis vergesellschafteten Granulationsveränderungen den Terminus „*Alder-Anomalie*" vorgeschlagen haben. Da das Wesen dieses Merkmals noch keineswegs aufgeklärt ist, andererseits aber von seiner richtigen Einschätzung wertvolle Aufschlüsse über die Natur jener Krankheitsbilder erwartet werden können, verdienen *hämatologische Untersuchungsverfahren*, die neue Erkenntnisse über Form und physikochemische Eigenschaften der genannten Granula versprechen, besondere Berücksichtigung.

Über derartige Versuche ist in letzter Zeit vor allem von Ullrich und Wiedemann in Zusammenarbeit mit Undritz und Laves berichtet worden. Die eigenen Prüfungen, die diese Beobachtungen ergänzen und erweitern sollen, wurden bei den gleichen, an Pfaundler-Hurlerscher Krankheit leidenden Patienten, dem Geschwisterpaar *Kläre* und *Elisabeth L.*, durchgeführt, deren klinisches Bild einschließlich der konstant nachgewiesenen Granulationsanomalie ausführlich in der genannten Arbeit Ullrichs und Wiedemanns geschildert wurde.

---

* Herrn Prof. Dr. H. Vogt zum 80. Geburtstag gewidmet.

** Die Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt und auszugsweise bereits auf der Tagung der Nordwestdeutschen Ges. f. Kinderheilkunde am 30. u. 31. 1. 54 in Bremen mitgeteilt.

Bei beiden Kindern ergab die Differenzierung der weißen Blutkörperchen zur Zeit der hier referierten Untersuchungen — bei normaler Gesamtzahl — folgende Werte (je 400 Zellen ausgezählt):

1. *Klare L.* (geb. 20. 1. 44) Eos. 2%, Segm. 47% (Verhältnis der 1, 2, 3, 4 — und mehrfach segmentierten Kerne zueinander wie 1:2:8:3), Ly. 44%, Mono. 7%;

2. *Elisabeth L.* (geb. 14. 3. 45) Eos. 3%, Segm. 35%, Ly. 53%, Mono. 9%.

Sämtliche neutrophilen und eosinophilen Leukocyten sowie fast alle Monocyten, nicht jedoch die Lymphocyten, der nach May-Grünwald-Giemsa 3 bzw. 20 min bei p_H 6,8—7 gefärbten, lufttrockenen Ausstriche zeigen hinsichtlich ihrer Granulationen sehr auffällige Veränderungen, die hier, obwohl schon anderenorts erwähnt,

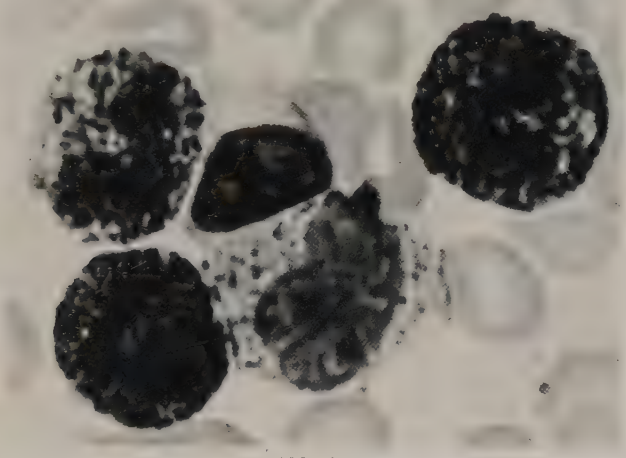


Abb. 1a.

Abb. 1a und b. Die Alder-Granulation im *May-Grünwald-Giemsa-Präparat.*
Abb. 1a. 3 Neutrophile und 1 Monocyt mit deutlich vergröberter, 1 Lymphocyt ohne auffällige Granulierung.

zum besseren Verständnis der übrigen Ergebnisse noch einmal kurz geschildert seien. Da sich in dieser Beziehung bei beiden Patienten stets völlig identische Befunde ergaben, wird der Einfachheit halber hierüber im Folgenden zusammenfassend, ohne namentliche Trennung, berichtet.

Die Granula der *Neutrophilen* weisen gegenüber normalen Leukocyten eine deutlich vergröberte, wenn auch zumeist gleichmäßig gerundete Form auf und sind in ihrer Lagerung oft so dicht angeordnet, daß die Kernsegmente teilweise völlig verdeckt werden (Abb. 1a). Ihre rotviolette bzw. blauviolette, azurophile Farbe erinnert am ehesten noch an diejenige der sog. toxischen Granula, ist aber zweifellos noch intensiver als diese.

Während die *Lymphocyten*-Granula weder in Form noch in Farbe von dem normalen Bild abweichen, ist der überwiegende Teil der *Monocyten* ebenfalls von einer ähnlich metachromatischen Körnelung überzogen, deren Zahl und Farbintensität weit über die Verhältnisse normaler Monocyten bei kombinierter May-Grünwald-Giemsa-Technik hinausgeht (Abb. 1a).

Sehr bemerkenswert ist dann vor allem das Bild der *Eosinophilen*, die hier „eine besonders grobbrockige, größenmäßig ungleiche, gleichfalls basophile, schwarzviolette und hie und da etwas graugrünliche — niemals rote — Körnelung“ (Ullrich u. Wiedemann) besitzen. Zuweilen entsteht nach dem Farbbild sogar der

Eindruck, als wären zweierlei Arten von Granula, nämlich schwarzviolette und schmutzig graugrün gefärbte, vorhanden (Abb. 1b). Jedoch dürfte es sich dabei, und hierfür spricht auch ihre Gleichheit in Form und Größe, nur um quantitativ unterschiedliche, durch die Gegebenheiten des lufttrockenen Ausstriches differente Farbeinlagerungen handeln. Die Eosinophilen-Granula sind jedenfalls auf Grund dieser Eigenschaften mühelos von denen normaler Vergleichszellen zu unterscheiden. Ihre Metachromasie ist jedoch so stark, daß besondere Differenzierungsverfahren (s. unter Teil C) herangezogen werden müssen, um diese Zellen überhaupt als einwandfreie Eosinophile zu identifizieren. Aus den gleichen Gründen ist ihre Abgrenzung gegenüber *basophilen* Leukocyten ausgesprochen schwierig. Bei den eigenen Untersuchungen gelang dies — ebenso wie Ullrich u. Wiedemann in Zusammenarbeit mit Undritz — lediglich im Toluidinblaupräparat mit genügender Sicherheit (s. Abb. 13).

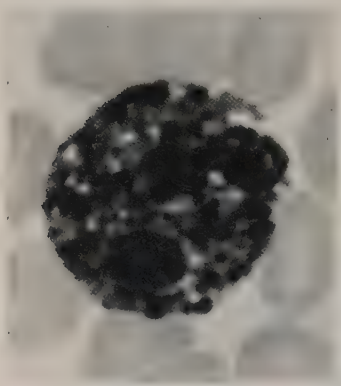


Abb. 1b. Eosinophiler Leukocyt. Sehr grobe, verschieden große und farbintensive Körnelung.

Angesichts dieser auffälligen Befunde mußte es reizvoll erscheinen, die abartig granulierten Zellen beider Patienten auch im *Vitalpräparat* und mit Hilfe neuerer *histochemischer Färbemethoden* zu untersuchen, um auf diese Weise weitere Einblicke in Gestalt und Zusammensetzung der granulären Elemente erhalten.

B. Cytologische Untersuchungen am Supravitalpräparat[1].

Venenblut, mit Hilfe von Vetren ungerinnbar gemacht, wurde aus äußeren Gründen für die Dauer von 2—3 Stunden eisgekühlt aufbewahrt und erst dann mit dünnen Tropfen zu den einzelnen Untersuchungen in paraffinabgedichtete Deckglaspräparate verbracht. Die nach dieser Zeit noch volle Vitalität der weißen Blutzellen ließ sich leicht aus der amöboiden Beweglichkeit der Segmentkernigen schließen.

1. Nativblut ohne Farbstoffzusatz.

a) *Hellfeld: Technik:* 1 Tropfen unverdünnten Blutes unter einem Deckglas ausgebreitet. Zweiblenden-Hellfeldkondensator.

Die *Neutrophilen* erscheinen unauffällig granuliert (Abb. 2), während die *Eosinophilen* infolge einer plumpen, stärker lichtbrechenden Körnelung deutlich erkennbar werden.

b) *Dunkelfeld:* Dem Hellfeld entsprechende Verhältnisse. (Immersions-Dunkelfeldkondensor D 1,20 A Leitz).

c) *Phasenkontrast: Technik:* Möglichst dünn ausgebreiteter, unvermischter Blutstropfen. Phasenkontrasteinrichtung (*Heine*-Kondensor) der Fa. Leitz/Wetzlar.

Der ungestörte *Bewegungsablauf* zeigt bei den Leukocyten den gleichen Gestaltwandel, wie er von der amöboiden Bewegung normaler Zellen her bekannt ist (Kosenow).

Die Granulierung der *neutrophilen Segmentkernigen* ist überall feinkörnig und — je nach der mikroskopischen Ebene — blauschwarz, grau oder heller gefärbt (Abb. 3a). Auch an länger aufbewahrten, also bereits sterbenden oder schon toten Zellen mit entsprechenden Kernveränderungen (Zollinger) finden sich keine

[1] Siehe auch Tabelle 1.

Form- oder Farbunterschiede gegenüber den neutrophilen Granula eines ebenso behandelten Vergleichspräparates.

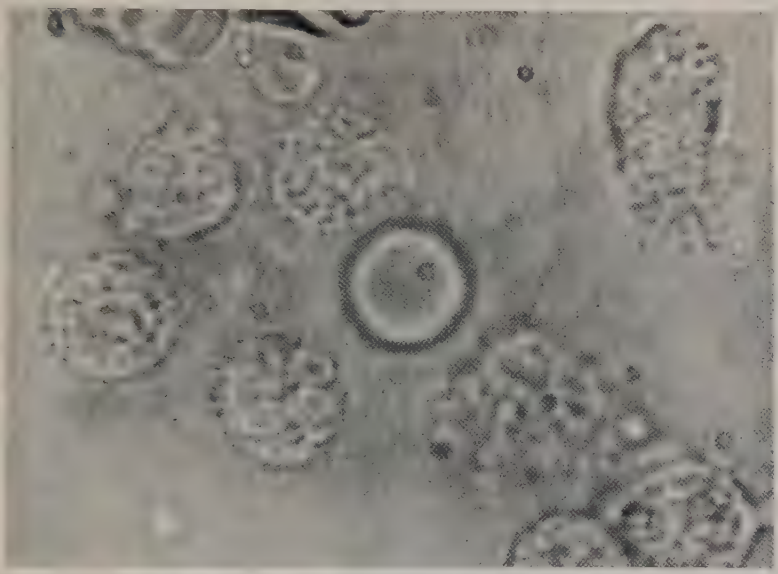


Abb. 2. *Nativblut* ohne Farbstoffzusatz. *Hellfeldbeobachtung.* Zahlreiche neutrophile Leukocyten mit unauffälliger Granulierung.

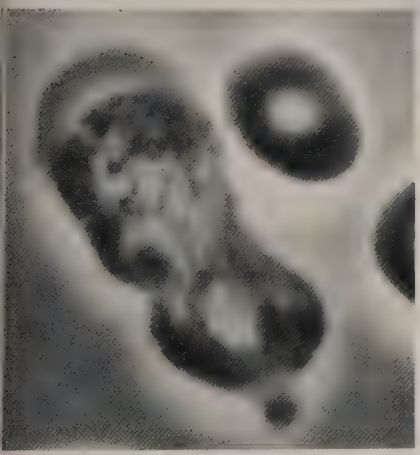


Abb. 3a.

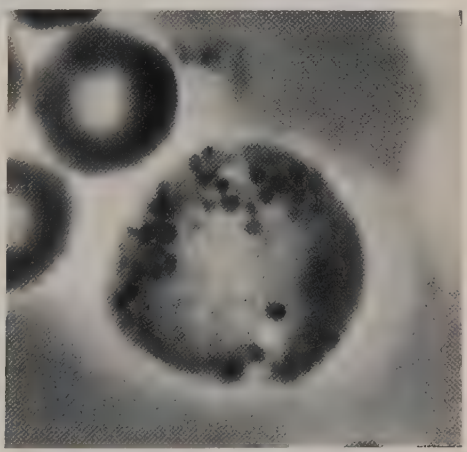


Abb. 3b.

Abb. 3a und b. *Nativblut* ohne Farbstoffzusatz. *Phasenkontrast.* a Neutrophiler, segmentkerniger Leukocyt in amöboider Bewegung. Unauffällig feinkörnige Granulierung. b Eosinophiler Leukocyt. Sehr plumpe, rundlich geformte, teilweise besonders dunkle Plasmagranula.

Die Plasmakörner der *eosinophilen* Leukocyten imponieren dagegen sofort als besonders plumpe, rundlich geformte, grauschwärzlich oder hellgrau gefärbte, teilweise hell umrandete Korpuskeln besonderer Art. Sie werden damit nicht nur leicht

von den neutrophilen Leukocyten des gleichen Patienten, sondern auch von eosinophilen Zellen gesunder Vergleichspersonen, und zwar stärker als im gewöhnlichen Licht- und Dunkelfeldmikroskop, unterscheidbar (Abb. 3b).

2. Nativblut mit Farbstoffzusatz.

a) *Acridinorange (Fluorescenzbild): Technik: 1. Färbung bei geringer Blutverdünnung:* Blut- und Farbstofflösung 1:5—10000 in 0,875%iger NaCl-Lösung (p_H 6—7) im Verhältnis 5:1 gemischt, bei Zimmertemperatur 5—10 min gefärbt und in dünnen Tropfen unter einem größeren Deckglas ausgebreitet. *2. Färbung mit alkoholischer Fluorochromlösung:* 0,5%ige Acr.-Lösung mit einem Glasstab auf gut gereinigtem Objektträger verteilt und nach Alkoholverdunstung mit einem Läppchen ausgebreitet. 1 Tropfen Nativblut, Deckglas. — Kohlenbogenlampe des Panphot. Filter: BG 12, OG 5, 3%iges Kupfersulfat.

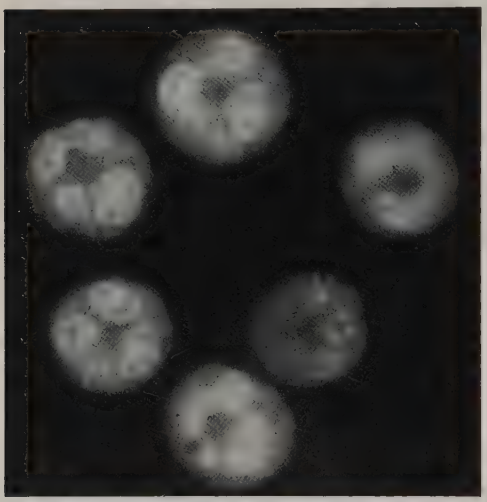


Abb. 4. *Nativblut* mit Farbstoffzusatz. *Acridinorange-Färbung. Fluorescenzbild.* 5 Neutrophile und 1 Eosinophiler. Keine wesentlichen Unterschiede gegenüber normalen Vergleichszellen.

Während sich die Körnelung der *neutrophilen Reihe* und der *Monocyten* weder in Farbe noch in Form von derjenigen normaler Vergleichszellen unterscheidet, weisen die *Eosinophilen* auch hier besonders große, zumeist rundliche Granulaformen auf, deren ebenfalls orangerote Farbe bei fortgesetzter Blaulichtexposition etwas länger als bei den Neutrophilen erhalten bleibt. Der Kern dieser Zellen nimmt, wie das auch von normalen Eosinophilen bekannt ist, quantitativ weniger Farbstoff auf und zeigt daher eine Grünfluorescenz von geringerer Intensität als derjenige der übrigen Granulocyten (Abb. 4).

b) Janusgrün (Hellfeld): Technik: Vorbereitender Farbstoffausstrich mit einer 0,2%igen alkoholischen Janusgrünlösung, sodann feuchtes Deckglaspräparat, 30 min Färbedauer bei Zimmertemperatur.

Neutrophile Granulocyten, Lymphocyten, Monocyten: Keine Auffälligkeiten. *Eosinophile:* Außerordentlich grobe, tiefblau gefärbte Granula von rundlicher Form. (Abb. 5a).

c) Neutralrot (Hellfeld): Technik: Wie bei Janusgrün, jedoch mit 0,1 bzw. 0,25%iger alkoholischer Neutralrotlösung.

Der Befund entspricht weitgehend dem der Janusgrün-Färbung, d. h. es finden sich nur in den *eosinophilen* Leukocyten besonders grob geformte, dunkelbraunrötlich gefärbte Granula, deren Aussehen hier jedoch stärker als beim Acridinorange vom Bild der übrigen Neutrophilen und auch der normalen Eosinophilen abweicht (Abb. 5 b).

Diskussion.

Bei supravitaler Beobachtung von Leukocyten mit erwiesener Alderscher Granulationsanomalie zeigt sich bemerkenswerterweise, daß

1. die im gewöhnlichen, panoptisch gefärbten Ausstrich so deutlich vergröberte und farblich veränderte Granulierung der *Neutrophilen* und *Monocyten* weder im nativen Blut noch nach Zusatz von basischen Farbstoffen besonders auffällig hervortritt. Diese Feststellung gilt nicht nur für die normale Hellfeldbeobachtung, sondern auch für die übrigen Verfahren, wie Dunkelfeld, Phasenkontrast und Fluorescenzanalyse. Sie

Tabelle 1. *Verhalten der Alder-Granulation bei der cytologischen Untersuchung im Supravitalpräparat.* (Nähere Einzelheiten im Text.)

Mikroskopisches Verfahren		Neutrophile	Eosinophile	Monocyten
Nativblut ohne Farbstoff-Zusatz	*Hellfeld*	keine Abweichungen	plump geformt, stärker lichtbrechend	keine Abweichungen
	Dunkelfeld	„	„	„
	Phasenkontrast	„	plump u. rund geformt, grauschwarz oder hellgrau gefärbt	„
	Acridinorange (Fluorescenzbild)	„	besonders groß ?	„
Nativblut mit Farbstoff-Zusatz	*Janusgrün* (Hellfeld)	„	grob geformt, tiefblau gefärbt	„
	Neutralrot (Hellfeld)	„	grob geformt, stark gefärbt	„

erstreckt sich außerdem sowohl auf die Form der einzelnen Granula als auch auf ihr Farbverhalten unter den verschiedensten oben aufgeführten Bedingungen.

2. Ganz anders verhalten sich demgegenüber die *eosinophilen* Leukocyten. Hier imponiert schon im ungefärbten Präparat, und zwar besonders unter dem Phasenkontrastmikroskop, die Körnelung als besonders grob geformt und farblich abweichend von derjenigen „normaler" Eosinophiler. Der gleiche Eindruck findet sich ferner in ähnlicher Weise bei der Anwendung basischer Farbstoffe, und zwar besonders bei Janusgrün und Neutralrot, bestätigt.

In einem Nativblutpräparat läßt sich demnach eine Granulationsanomalie der Leukocyten nach Alder und Reilly bestenfalls bei aufmerksamer Betrachtung der *eosinophilen Leukocyten* erkennen, aber auch hier nur bei sorgfältiger Beurteilung mehrerer Exemplare dieser Zellart.

Andererseits beweist gerade das Fehlen morphologischer Abweichungen bei der sog. *neutrophilen* Granulierung, daß es sich hier nicht, wie man nach dem Ausstrich-Eindruck vermuten könnte, um eine Veränderung der Granula*form*, und zwar auch nicht zusätzlich, handelt. Es müssen vielmehr Abweichungen anderer, vor allem wohl *chemischer* Art vorliegen,

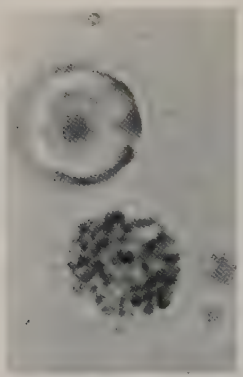


Abb. 5a.

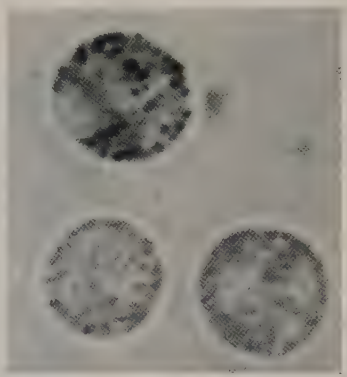


Abb. 5b.

Abb. 5a und b. *Nativblut* mit Farbstoffzusatz. *Hellfeldbeobachtung.* a *Janusgrün-Färbung.* Eosinophiler mit grob geformter, tiefblau gefärbter Granulierung. b *Neutralrot-Färbung.* 2 neutrophile Leukocyten ohne auffällige Granulierung, 1 eosinophiler mit groben, dunkelbraun-rötlich gefärbten Granula.

die sich zudem bei cytologischen Untersuchungen, wie unsere Beobachtungen mit basischen *Supravital*-Farbstoffen wenigstens für die neutrophilen Granulocyten und die Monocyten gezeigt haben, vermutlich in erster Linie an Ausstrichzellen verfolgen lassen.

C. Cytologische Untersuchungen am Blutausstrichpräparat[1].

Die folgenden Versuche knüpfen an das einleitend geschilderte Bild der panoptischen May-Grünwald-Giemsa-Färbung an. Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, sei hier auf diese Beschreibung (S. 5) ausdrücklich verwiesen. — Zur vergleichenden Beurteilung der Ergebnisse jeder einzelnen Färbung sind stets Präparate gesunder Probanden oder solche mit Vermehrung eosinophiler oder toxisch granulierter Leukocyten herangezogen worden, die im Folgenden nur im Bedarfsfalle eigene Erwähnung finden.

1. Der Einfluß des Fixierers auf die Färbbarkeit der Alder-Granula.

Wenn Undritz sowie Ullrich und Wiedemann hervorheben, daß die Metachromasie der abnormen Neutrophilen-Granulation bei einfacher Giemsa-Färbung weniger stark als bei kombinierter Pappenheim-Technik ausgeprägt ist, so kann dies einmal an dem zusätzlichen Farbstoffangebot der May-Grünwald-Lösung, dann aber auch an der bei einfacher Giemsa-Färbung vorangehenden Methylalkohol-Einwirkung

[1] Siehe auch Tabelle 2.

liegen. Zur Klärung dieser bereits grundsätzlich wichtigen Frage haben wir zunächst eine Reihe von *Fixierungsversuchen* angestellt.

a) Kombinierte May-Grünwald-Giemsa-Färbung wie oben, jedoch nach vorangehender 3—5 minütiger Methanolfixierung. Wesentliche Unterschiede gegenüber der gewöhnlichen Pappenheim-Färbung (s. oben): Granula der *Neutrophilen* etwas farbintensiver als beim Gesunden, jedoch weit weniger stark als bei den gleichen Zellen *ohne* vorherige Methanolfixierung (Abb. 6a u. b). *Eosinophilen*-Körnelung verwaschen grau, weniger metachromatisch, aber formal gegenüber normalen Zellen gleicher Spezies deutlich vergröbert (Abb. 6c). *Monocyten*-Granula nicht mehr erkennbar.

Ebenfalls vorfixierte Leukocyten mit sog. *toxischer Granulation* zeigen im Vergleich hierzu keinen derartigen Farbrückgang, während die Körnelung *normaler Eosinophiler* die Farbe der Erythrocyten annimmt und damit deutlich von Alder-Eosinophilen unterscheidbar bleibt.

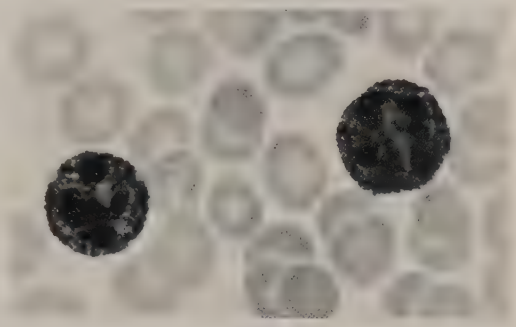


Abb. 6a.

Abb. 6a—c. Der Einfluß der *Alkoholfixierung* auf die Färbbarkeit der Alder-Granula. *a* Segmentkernige Leukocyten im gewöhnlichen *May-Grünwald-Giemsa-Ausstrich. b* Kombinierte May-Grünwald-Giemsa-Färbung *nach* vorangehender 3—5minütiger *Methanolfixierung.* Weniger starke Granulafärbung in den neutrophilen Leukocyten. *c* Kombinierte May-Grünwald-Giemsa-Färbung *nach* vorangehender 3—5minütiger *Methanolfixierung.* Eosinophiler mit verwaschen graublau gefärbter, grober Granulierung.

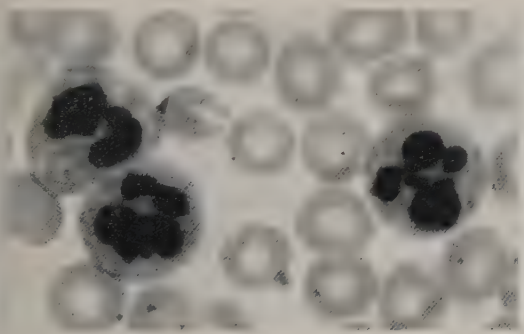


Abb. 6b.

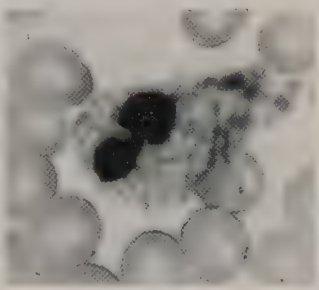


Abb. 6c.

b) Giemsa-Färbung nach vorangehender, verschieden langer Methanolfixierung. Technik: Neben den Präparaten der beiden Pfaundler-Hurler-Patienten wurden solche mit toxischer Granulation, bedeutender Eosinophilie und völlig normalen Leukocyten jeweils 1½, 3, 5 und 10 min mit Methanol fixiert und dann 20 min lang nach Giemsa (13 Tropfen auf 10 cm^3 Aq. dest., p_H 6,8—7) gefärbt. Dabei zeigt sich, daß die Länge der Fixierung innerhalb der gewählten Abstände keinen wesentlichen Einfluß auf das Endergebnis ausübt und daß dieses im Prinzip schon nach 1½ minütiger Einwirkung erkennbar wird. Eine zeitliche Gruppierung ist daher —

trotz gelegentlich vorkommender, geringer Unterschiede — bei der folgenden Besprechung nicht erforderlich.

Die *Alder*-Granulierung der *Neutrophilen* zeigt hier ebenfalls — bei teilweise eher feinkörniger Anordnung — eine wesentliche Verminderung der Farbintensität gegenüber dem May-Grünwald-Giemsa-Bild der gleichen Zellen, wenngleich ihre rotviolette Farbe auch zweifellos stärker als beim normalen Vergleichspräparat ausgeprägt ist. Auch die *eosinophilen* Körner haben ihre schwarzviolette Farbe verloren und jetzt mehr ein schmutzig-grauviolettes oder graublasses Aussehen angenommen. Diese Farbe unterscheidet sie, abgesehen von den deutlich gröberen Kernen, aber auch unter diesen Bedingungen noch von den dann normalerweise rötlich gefärbten eosinophilen Granula.

Die *Monocyten*-Granulierung ist, wie unter a erwähnt, in keinem der Präparate mehr zu erkennen.

Anders verhalten sich dagegen toxisch granulierte Leukocyten, die hier auch nur eine geringere und im Vergleich zu den Alder-Neutrophilen auf jeden Fall schwächere Abweichung von dem Farbbild des nicht vorfixierten Pappenheim-Präparates aufweisen.

c) Giemsafärbung nach vorangehender Formolfixierung von 5 min Dauer. Technik: Fixierung der lufttrockenen Ausstriche in den Dämpfen einer 40%igen Formaldehydlösung. Abspülen mit Aq. dest. Färbung wie unter b.

Alder-Granulierung der Monocyten, Neutro- und Eosinophilen nahezu vollständig erhalten, wenngleich etwas blasser und bläulicher als im Pappenheim-Präparat. Normale eosinophile Granula erscheinen auch unter diesen Umständen rotfarbener tingiert.

d) Giemsa-Färbung nach vorangehender Formol-Alkoholfixierung. Technik: Fixierung der luft trockenen Ausstriche in einem Gemisch von 1 Teil 40%iger Formaldehydlösung und 3 Teilen 96%igem Aethylalkohol. Färbung wie unter b.

Alder-Granulation: wie unter c) beschrieben, aber noch mehr dem Farbbild der panoptischen Technik angenähert.

Diskussion.

Die für die Alder-Anomalie charakteristische Metachromasie der Granula von Neutrophilen, Eosinophilen und Monocyten kommt nur bei Anwendung der kombinierten May-Grünwald-Giemsa-Färbung zur typischen Darstellung, und zwar auch nur dann, wenn sie an lufttrockenen, *nicht* alkoholfixierten Ausstrichen vorgenommen wird. *Vorausgehende Methanolfixierung* beseitigt dagegen die starke Azurophilie weitgehend, so daß die Anomalie als solche nur noch an der Größe der Eosinophilen-Granula und deren verwaschen grauer und nicht — wie normalerweise — rötlicher Färbung erkennbar wird. Das Ausmaß dieses Farbwechsels, das man in gleicher Weise an alkoholfixierten Giemsa-Präparaten feststellen kann, ist stärker als bei ebenso vorbehandelter toxischer Neutrophilen-Granulierung und daher u. U. als Unterscheidungsmerkmal beider Granula-Arten zu verwerten.

Die kennzeichnende farbstoffbindende Substanz der Alder-Granula läßt sich demnach bei Alkoholfixierung nur dann in vollem Umfang darstellen, wenn in ihrem Verlauf — wie das bei der May-Grünwald-Vorfärbung der Fall ist — *gleichzeitig* der Farbstoff angeboten wird.

Da andere Fixierungsmittel, wie Formalindämpfe und Formolalkohol-Lösung, demgegenüber keine starke Farbeinbuße herbeiführen, darf man wohl folgern, daß die Alder-Granulierung unter anderem eine Substanz enthält, die nach Lufttrocknung in reinem Methylalkohol, nicht so sehr dagegen in niederprozentigem, formolgemischtem Äthylalkohol löslich ist oder zum mindesten ihrer sog. azurophilen Reaktionsgruppen beraubt wird. Die Vermutung, daß es sich dabei zum Teil um *lipoidhaltige Komplexe* handeln könnte, wird ferner durch ihre weitgehende Konservierung in Formol und durch allgemeine Fettfärbemethoden, wie z. B. die Sudanschwarz-B-Reaktion, nahegelegt.

2. Cytochemischer Lipoidnachweis mit Sudanschwarz B.

Technik: Die Sudanschwarz-B-Färbung wurde in der von Storti u. Perugini (briefliche Mitteilung) modifizierten Methode von Sheehan u. Storey folgendermaßen durchgeführt:

5—10minütige Färbung in einer aus den Stammlösungen I (Phenollösung) und II (0,3%ige alkoholische Sudanschwarz-B-Lösung) hergestellten Mischung. Anschließend kurzes Waschen in absolutem sowie 70%igem Alkohol und Wasser. Gegenfärbung nach Giemsa.

In derart vorbehandelten Ausstrichen zeigen normalerweise alle neutrophilen und eosinophilen Leukocyten eine starke, die Monocyten eine weniger zahlreiche sudanophile Granulierung, deren braunschwarze Färbung durch ihren Gehalt an Phospholipoiden bedingt sein soll.

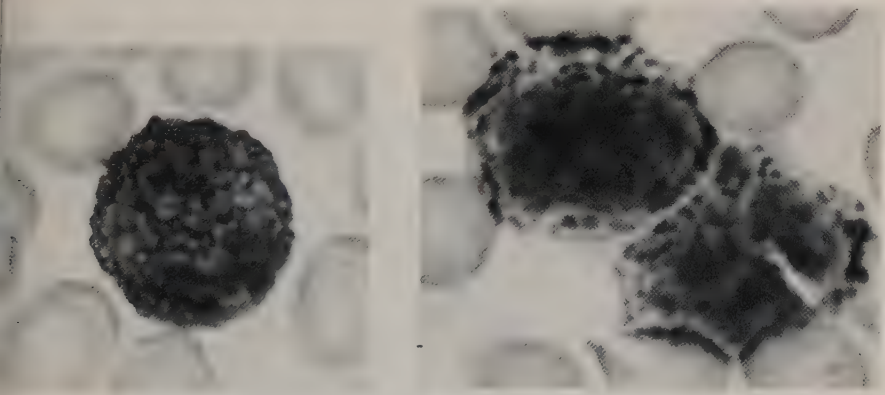


Abb. 7a. Abb. 7b.

Abb. 7a und b. *Lipoidfärbung mit Sudan schwarz B.* a Eosinophiler mit besonders plumpen, schwarz gerandeten Granula. b Zwei Monocyten mit sehr zahlreicher und grober, sudanophiler Körnelung.

Die *Alder*-Granula der *Neutrophilen* sind wie bei normalen Leukocyten braunschwarz gefärbt und sehr dicht gelagert, aber zum (geringen!) Unterschied von diesen (und auch von den toxischen Granula) etwas gröber geformt und verwaschener gezeichnet. Besonders plump erscheinen auch bei dieser Färbung die *eosinophilen* Körner mit ihrer gleichfalls braunschwarzen Umrandung (Abb. 7a). Sie werden dadurch leicht von den Neutrophilen unterscheidbar, obgleich sie im ganzen dunkler

als die normalerweise im Zentrum stärker aufgehellten Eosinophilengranula wirken. Auch die sudanophile *Monocyten*-Körnelung ist eindeutig gröber als sonst üblich ausgeprägt (Abb. 7b). Dies kann jedoch nicht als spezifisches Merkmal gewertet werden, da derart granulierte Zellen im Sudanpräparat bei stärkerer Monocytose ebenfalls vorkommen.

Länger aufbewahrte, gefärbte Präparate beider Patienten zeigen übrigens ein etwas schnelleres Nachlassen der braunschwarzen Farbintensität als Vergleichsausstriche gesunder Probanden.

Diskussion.

Das Ergebnis der cytochemischen Sudanschwarz-B-Färbung beweist zweifellos, daß die *Alder*-Granulation der Neutrophilen, Eosinophilen und Monocyten lipoidhaltige Strukturen — vermutlich sogar in reicher Menge — besitzt. Wenngleich gewisse Unterschiede in der Farbintensität gegenüber normalen Vergleichszellen sowohl bei den Neutrophilen und Monocyten als auch besonders bei den Eosinophilen vorhanden sind, so imponieren diese doch nicht in dem Maße wie nach der Pappenheimfärbung. Andererseits erlaubt diese Feststellung noch nicht, einen unterschiedlichen Gehalt an Fetten und fetthaltigen Stoffen ganz abzulehnen, da Differenzen im Farbton hier nur eine verschieden starke Farbstoffeinlagerung, nicht jedoch ohne weiteres chemische Verschiedenheiten anzeigen (Romeis).

3. Cytochemischer Kohlenhydratnachweis.

a) *Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion (PAS-Reaktion).* Da zu den Stoffwechselgruppen mit positiver PAS-Reaktion auch die *sauren Mucopolysaccharide* gehören, die man neuerdings als wesentlichen Gehalt eines

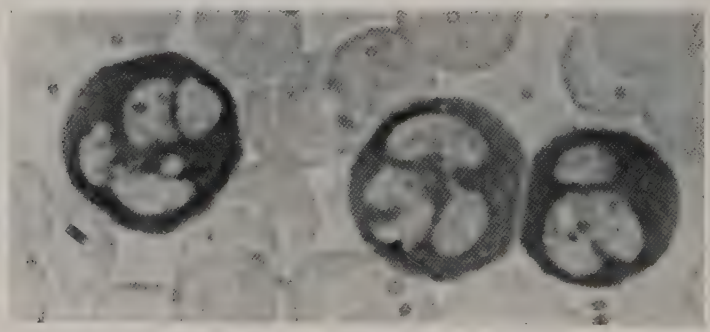


Abb. 8. *Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion.* Neutrophile Leukocyten mit rötlicher, teilweise gekörnter Plasmafarbe.

in den *Alder*-Granula vermehrt gespeicherten Komplexes diskutiert, und andererseits mit der gleichen Färbung auch die von Lindsay, Reilly und Mitarbeitern als mögliche Speicherungsursache postulierten *Polysaccharide* (Glykogen) erfaßt werden, erscheint die Durchführung dieser cytochemischen Reaktion besonders angezeigt.

Technik: Fixierung lufttrockener Ausstriche in Formoldämpfen. Durchführung der Perjodsäure-Leukofuchsinreaktion nach den Angaben von Hotchkiss, mit und ohne Gegenfärbung der Kerne mit Malachitgrün.

Ergebnis: Die *neutrophilen* Leukocyten der beiden Pfaundler-Hurler-Kranken zeigen eine je nach der Zellgröße wechselnd intensive rosarot-violette Plasmafarbe, die nur gelegentlich (z. T. beim Vorhandensein heller granulärer Aussparungen) als diffus verteilt erkennbar wird, zuweilen aber — wie auch normalerweise — einen körnigen Eindruck erweckt. Die Entscheidung darüber, ob eine mehr granuläre oder eine diffuse Farbstoffspeicherung vorliegt, ist also ausgesprochen schwierig, obgleich der letztgenannte Eindruck (s. auch Robineaux, Bazin u. Delaunay) durchaus vorherrschen kann. Keinesfalls jedoch ist in den fraglichen Zellen unserer Patienten eine über das normale Maß hinausgehende Farbspeicherung eingetreten (Abb. 8). Das gilt in gleicher Weise wohl auch für die *Eosinophilen*, obwohl hier durch die schmutzig-graue Eigenfarbe der groben Granula (entgegen den hell-granulären Aussparungen normaler Vergleichszellen) eine diffuse Plasmafärbung nicht sicher auszumachen ist. Die 3. Zellspecies, die *Monocyten*, weist zuweilen einen zart rosa-violetten Farbschimmer im Cytoplasma auf und bleibt damit ebenfalls im Bereich einer normalen Reaktion.

b) *Fermentative Behandlung mit Testis-Hyaluronidase.* Laves hat darauf hingewiesen, daß bereits nach 30 min währender Hydrolyse mit Testis-Hyaluronidase eine Anfärbung der neutrophilen Granulation durch May-Grünwald-Giemsa nicht mehr erfolgt und daß sich die abnorme Alder-Granulation neutrophiler Leukocyten völlig gleichsinnig verhält. Er vermutet auf Grund dieser Befunde, daß zwischen ihnen keine wesentlichen Unterschiede bestehen und daß die Alder-Granula „neben

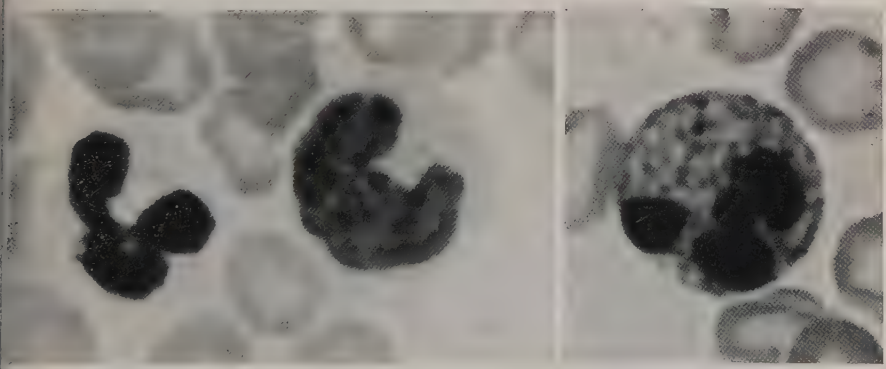


Abb. 9a. Abb. 9b.

Abb. 9a und b. Giemsa-Färbung nach Inkubation alkoholfixierter Ausstriche in *Hyaluronidase-Lösung*. (Vgl. Abb. 10). a Neutrophiler und Monocyt mit granulafreiem, „leerem" Cytoplasma. b Eosinophiler mit weitgehend erhaltenen, bläulichviolett gefärbten und plump geformten Granula. (Näheres siehe Text.)

RNS einen Protein- und vor allem einen Polysaccharidanteil" enthält, „der einem Hyaluronsäureester entspricht".

Technik: Der Hyaluronidase-Effekt wurde bei den eigenen Untersuchungen in folgender Anordnung geprüft: alkoholfixierte, lufttrockene Ausstriche kamen für die Dauer von 20—30 min in eine Fermentmischung von 500 VRE Hyal. (Luronase

„Bayer") in 20 cm³ physiol. NaCl-Lösung bei 37° und wurden anschließend mit Giemsalösung wie üblich 20 min nachgefärbt. In völlig gleicher Weise wurden außerdem Vergleichspräparate der Einwirkung reiner physiol. NaCl-Lösung, einer ebenso bezw. viel stärker konzentrierten Hylaluronidase-Aq. dest.-Mischung und einer reinen Aq. dest.-Charge ausgesetzt. Die Zeit von 20—30 min, die auch von Laves genannt wird, erwies sich ebenso wie die Fermentkonzentration in dieser Form als völlig ausreichend.

Ergebnis: Während die Kerne der *Neutrophilen* nach einer derartigen Vorbehandlung höchstens etwas aufgelockert, im allgemeinen aber sehr gut erhalten sind, hat ihr Cytoplasma eine zart rötliche Farbe angenommen und ist völlig frei von granulären Elementen (Abb. 9a). Ebenso verhält es sich mit den *Monocyten*, deren Plasma gleichfalls heller als im nicht inkubierten Giemsa-Präparat wirkt (Abb. 9a). Im Gegensatz hierzu erscheinen jedoch die *Eosinophilen*-Granula weitgehend erhalten, von plumper Form und nach wie vor blaulich-violetter Farbe (Abb. 9b).

Im Vergleich hierzu zeigen Leukocyten mit *toxischer* Granulation ein völlig den Alder-Neutrophilen entsprechendes Verhalten, während die Granula *normaler Eosinophiler* heller rötlich und nicht so metachromatisch gefärbt aussehen. Auch hier also eine bemerkenswerte Differenz zwischen normalen und Alder-Esoinophilen!

Der eingetretene Effekt entspricht zum mindesten bei der neutrophilen Granulierung den von Laves mitgeteilten Befunden und darf daher wohl mit diesen verglichen werden, obgleich uns nähere Einzelheiten über Lösungsmittel und Konzentration der Fermentlösung aus den Laves'schen Arbeiten nicht bekannt geworden sind.

Diese Feststellung erscheint uns um so wichtiger, weil wir überraschenderweise bei gleicher Versuchsanordnung *ohne* Hyaluronidase,

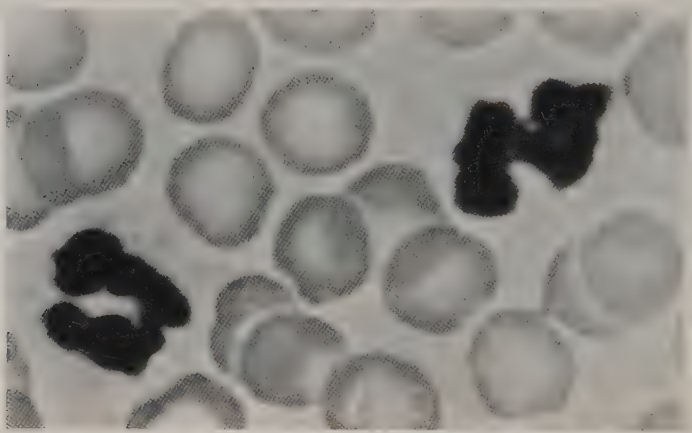


Abb. 10. Giemsafärbung nach Inkubation alkoholfixierter Ausstriche in *physiologischer NaCl-Lösung*. 2 neutrophile Leukocyten mit ebenfalls granulafreiem, „leerem" Cytoplasma. (Vgl. Abb. 9, näheres siehe Text.)

also mit *reiner physiologischer NaCl-Lösung*, absolut identische Ergebnisse erzielt haben *(Abb. 10)*, so daß die oben geschilderten qualitativen

Ausstrichveränderungen — jedenfalls bei unserem Vorgehen — unter keinen Umständen einer Hyaluronidase-Wirkung zugeschrieben werden können. Da sich dieser „*Kochsalzeffekt*" in allen Fällen mit Sicherheit reproduzieren ließ und stets zu den von Laves abgebildeten Änderungen der granulären Färbbarkeit führte, waren wir bestrebt, den Wirkstoff in einem anderen Lösungsmittel anzubieten und nahmen hierzu *Aqua dest.* mit gleicher oder stärkerer Fermentkonzentration.

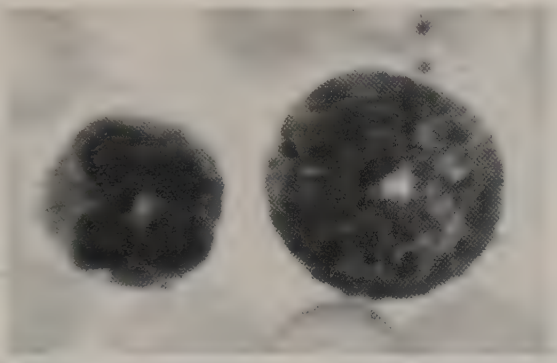


Abb. 11. Giemsafärbung nach entsprechender Vorbehandlung alkoholfixierter Ausstriche in *Hyaluronidase-Aqua dest.-Lösung.* (Vgl. Abb. 9). Neutrophiler und eosinophiler Leukocyt. Die Granulafärbbarkeit besser erhalten. (Näheres siehe Text.)

Dabei ergab sich nun ein anderes Bild: die *Neutrophilen*granula waren hier wesentlich besser als in Kochsalzlösung erhalten und entweder genau so oder etwas geringer als in einem entsprechenden, nicht exponierten Giemsa-Präparat gefärbt *(Abb. 11)*. Während die *Eosinophilen* mit ihrer groben, dunkel-violetten Körnelung keine Unterschiede gegenüber NaCl-Präparaten boten, war an den *Monocyten*, ebenso wie im normalen Vergleichspräparat, wieder eine zarte Plasmabasophilie zu bemerken. Erwähnenswert wäre noch, daß sich sämtliche eben genannten Befunde auch in *fermentfreiem Aqua dest.* völlig identisch reproduzieren ließen.

Diskussion.

Der Versuch, mit Hilfe der *Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion* in den *Alder*zellen cytochemisch eine *vermehrte* Speicherung von Polysacchariden bzw. sauren oder neutralen Mucopolysacchariden nachzuweisen, führt zu keinem positiven Ergebnis. Wenn man von der groben, schmutzig graufarbenen, vermutlich aber nicht durch die spezifische Farbreaktion bedingten Eosinophilengranulierung absieht, so verhalten sich alle fraglichen Zellarten färberisch genau so wie diejenigen normaler Vergleichspräparate.

Auch die Auflösung der Alder-Granulation neutrophiler Leukocyten durch *Testis-Hyaluronidase* (Laves) kann nach eigenen Erfahrungen

nicht als Beweis für eine vermehrte Speicherung von Hyaluronsäureestern angesehen werden, da die Ergebnisse dieser Reaktion, wie im einzelnen gezeigt wird, sich im gleichen Ausmaß auch durch eine fermentfreie, reine physiol. Kochsalzlösung erzielen lassen und somit — zumindest in der von uns eingehaltenen Versuchsanordnung — als nicht fermentativ bedingt zu bewerten sind.

Es war im Verlauf dieser Versuche also nicht möglich, einen einwandfreien Hyaluronidase-Effekt nachzuweisen. Sie haben aber gezeigt, daß die farbstoffbindende Substanz der Alder-Granula neutrophiler Leukocyten ebenso wie die normaler und toxisch granulierter Neutrophiler in NaCl-Lösung bei entsprechender Expositionsdauer und nach vorheriger Alkoholfixation völlig in Lösung geht und daß sie andererseits in Aqua dest.[1] viel — und dies im Gegensatz zu den toxischen Granula — von ihrer metachromatischen Färbbarkeit einbüßt. Es ließ sich ferner zeigen, daß die Alder-*Eosinophilen* auch unter diesen Umständen anders als normale Zellen der gleichen Spezies reagieren und sowohl ihre plumpe Form als auch ihre schmutzig-graublau-violette Farbe weitgehend beibehalten.

4. Cytochemischer Nucleoproteidnachweis.

Die starke *Basophilie* der Alder-Granulierung, die ja u. a. zunächst einen erhöhten Gehalt an sauren Mucopolysacchariden vermuten läßt, regt nun weiterhin vor allem zur Anstellung histochemischer Nucleoproteid-Reaktionen an, da die Nucleinsäuren in gleicher Weise als wesentliches Substrat der metachromatischen Färbbarkeit bekannt sind. Im Rahmen der eigenen Untersuchungen wurden zu diesem Zweck die Verdaubarkeit mit einem *Harnribonucleasekomplex* und die *Nuclealreaktion*, nach Feulgen durchgeführt.

a) *Fermentative Behandlung mit einem Harn-„Ribonucleasekomplex".* Bezüglich Theorie und Anwendungsgebiet dieser Reaktion bzw. der umstrittenen Frage ihrer Spezifität sei auf die Arbeiten von Laves, Thoma u. Oberdorfer verwiesen, deren Kenntnis hier — aus Gründen der Raumersparnis — vorausgesetzt werden darf.

Technik: Gewinnung des „Ribonucleasekomplexes" aus Harn in der von Laves angegebenen Technik. Erwärmung der Enzymlösung im Wasserbad auf 56°. Sodann Inkubation methanolfixierter Blutausstriche für die Dauer von 15 min. Giemsa-Nachfärbung.

Ergebnis: Das *Kernchromatin* sämtlicher *Alder-Neutrophilen* ist in typischer Weise bis auf ein filigranartig gezeichnetes Restgerüst — ebenso wie bei normalen und toxisch granulierten Leukocyten — herausgelöst. Auch bezüglich des Granulaverhaltens finden sich (mit dem Normalen) identische Verhältnisse: stellenweise erkennbare granuläre Aufhellungen, jedoch keine eigentliche Kornfärbung mehr Alle *Monocyten* zeigen demgegenüber gut erhaltene Kerne und ein granulafreies

[1] Diese Feststellung gilt für frühestens 8 Std nach der Entnahme fixierte, dann mindestens 1 Tag und maximal 3 Monate aufbewahrte Ausstriche, eine Bedingung, der selbstverständlich auch die erwähnten Vergleichspräparate unterworfen wurden,

nicht mehr basophiles Cytoplasma. Auch an dem Kern der *Alder-Eosinophilen* ist, wie von normalen Esoinophilen her bekannt, keinerlei Hydrolysewirkung zu erkennen. Ihre groben, verwaschen gezeichneten Granula besitzen eine grau-blauviolette Farbe und weichen hiermit deutlich von den schärfer gezeichneten, bläulich umrandeten und in der Mitte aufgehellten Granula normaler Vergleichszellen ab (Abb. 12a—c).

Das sowohl im Kern- als auch im Granulaverhalten von den Neutrophilen — in Parallele zum Normalen — abweichende Aussehen der Eosinophilen erleichert ihr

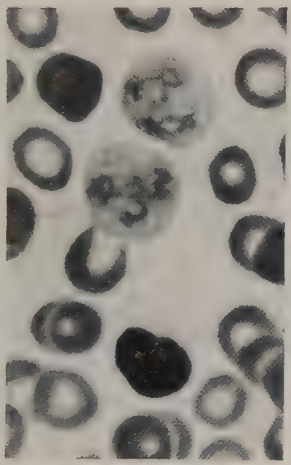


Abb. 12a.

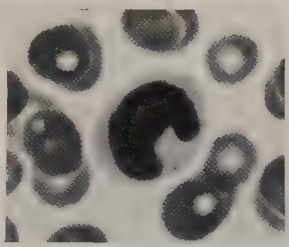


Abb. 12b.

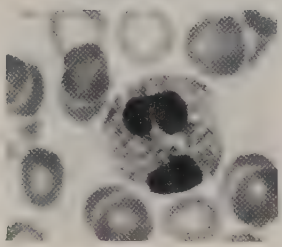


Abb. 12c.

Abb. 12a—c. Giemsafärbung nach fermantativer Behandlung mit einem Harn-„*Ribonuklease-Komplex*" (Laves). a Lymphocyt, 2 Neutrophile. Weitgehende Kernhydrolyse und Verlust der Granulafärbung in den Neutrophilen. b Monocyt. Cytoplasma granulafrei. Kern erhalten. c Eosinophiler. Kern unversehrt. Granula grob, verwaschen gezeichnet.

Auffinden in diesem Präparat ungemein und trägt außerdem sehr zu der notwendigen, eingangs bereits erwähnten Identifizierung dieser Zellen bei.

Gleichzeitig angestellte Verdauungsversuche mit derselben Enzymlösung an *formol*fixierten Ausstrichpräparaten ließen die charakteristische Kernhydrolyse der Neutrophilen völlig vermissen und ergaben stellenweise eine — wenn auch geringe — Anfärbbarkeit der granulären Elemente. Diese Befunde zeigen, daß die dem sog. „Ribonucleasekomplex" zugeschriebene, hydrolytische Veränderung in dem bekannten Ausmaß nur an alkoholfixierten und daher in ihrer Struktur besonders veränderten Zelleiweißbestandteilen wirksam wird.

b) *Thymonucleinsäurenachweis mit der Feulgenfärbung.* Zur Prüfung der Desoxyribonucleoproteidkomponente wurde aus äußeren Gründen der umgekehrte Weg, der einer direkten Anfärbung, gewählt.

Technik: Behandlung formolfixierter Ausstriche mit der Feulgenschen Nuclealfärbung nach den Angaben von Whitby u. Britton.

Ergebnis: Kernfarbe und -struktur aller fraglichen Alderzellen nicht von derjenigen normaler Vergleichszellen unterscheidbar. Keine Granulatinktion.

Diskussion.

Die enzymatische Behandlung mit einem Harn-„Ribonucleasekomplex" (Laves) ergibt bei *Alder-Neutrophilen* und *Monocyten* ein dem Normalen völlig entsprechendes Resultat, und zwar sowohl bezüglich der Kernhydrolyse, als auch des Verlustes der Granulafärbbarkeit. Lediglich die *Eosinophilen* lassen auch unter diesen Bedingungen eine von gesunden Vergleichszellen etwas abweichende Färbung erkennen.

Da für das Gelingen der Reaktion, wie eigene Versuche mit formolgehärteten Ausstrichen gezeigt haben, eine vorangehende Alkoholfixation von entscheidender Bedeutung ist, muß diese in ihrer färbbarkeitsmindernden Eigenschaft bei der Beurteilung des Granulaverhaltens voll berücksichtigt werden. In dieser Beziehung sind ferner nach den unter C/3/b geschilderten Erfahrungen die reine Flüssigkeitseinwirkung und diejenige des in der Enzymlösung noch vorhandenen Salzgehaltes (evtl. auch des Hitzeeinflusses) in Rechnung zu stellen, wofür u. a. der hierbei eintretende und durch Alkohol allein in dem Maße nicht zu provozierende Farbverlust der toxischen Granula sprechen könnte.

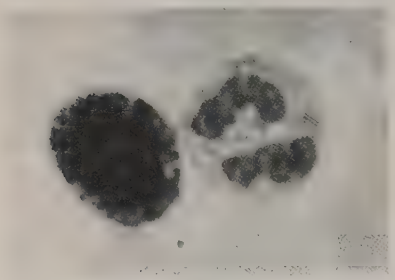


Abb. 13. *Toluidinblaufärbung.* Basophiler und neutrophiler Leukocyt. Beachte die stark metachromatische, dicht gelagerte Granulierung der Mastzelle!

Aus unseren Versuchen, einschließlich der Feulgen-Färbung, lassen sich demnach bezüglich der chemischen Struktur Alder-granulierter neutrophiler Leukocyten und Monocyten keine wesentlichen Unterscheidungsmerkmale ableiten. Lediglich das Verhalten der Eosinophilen scheint darauf hinzudeuten, daß ein großer Teil ihrer basophilen Granulafärbbarkeit für den genannten Fermentkomplex nicht angreifbar bleibt und daher vermutlich auch nicht nucleinsäure- bzw. nucleoproteidbedingt ist, sofern die Reaktion einen solchen Rückschluß überhaupt zuläßt.

5. Toluidinblaufärbung.

Zur Prüfung der metachromatischen Färbbarkeit kann ferner die Toluidinblaufärbung herangezogen werden, die Undritz für die Identifizierung von Blut- und Gewebsbasophilen angegeben hat.

Technik: Färbung lufttrockener Ausstriche mit gesättigter Toluidinblau-Methanol-Lösung nach den Angaben von Undritz (Hämatologische Tafeln „Sandoz" S. 28).

Ergebnis: Die Granula der *Alder-Neutrophilen* und *Monocyten* haben zum größten Teil entweder keinerlei Farbstoff angenommen oder zeigen vereinzelt eine deutliche, blaufarbene Tinktion. Sie unterscheiden sich damit nur wenig von normalen neutrophilen und toxischen Granula entsprechender Vergleichspräparate. Die *Alder-Eosinophilen* weisen demgegenüber insofern etwas stärkere Differenzen auf, als sich ein Teil ihrer plumpen Granula blauviolett anfärbt und dies normalerweise unter gleichen Bedingungen nicht in dem Maße der Fall zu sein pflegt.

Eine Abgrenzung von *Mastzellen*, wie sie Undritz bei der gleichen Färbung infolge der stark metachromatischen, dichteren Granulierung dieser Zellen gelang, ist auch uns auf Grund der mehr rötlich-violetten Granulafarbe im allgemeinen gut möglich gewesen (Abb. 13).

Diskussion.

Die etwas stärkere Metachromasie der eosinophilen und teilweise auch der neutrophilen Körnelung im Toluidinblaupräparat läßt in strukturanalytischer Hinsicht lediglich den Schluß zu, daß Bausteine mit stärkeren oder zahlreicheren Säurevalenzen (Mucopolysaccharide?) vorliegen müssen, — eine Vermutung, die ja auch mit der bei anderen Reaktionen auffällig gesteigerten basophilen Färbbarkeit gut über-

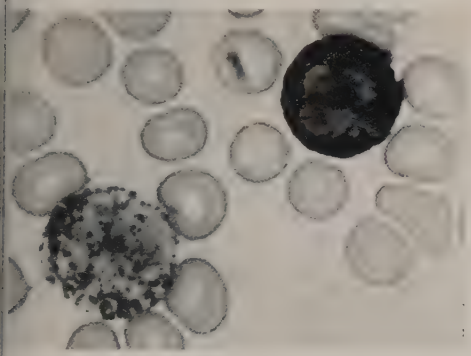


Abb. 14a.

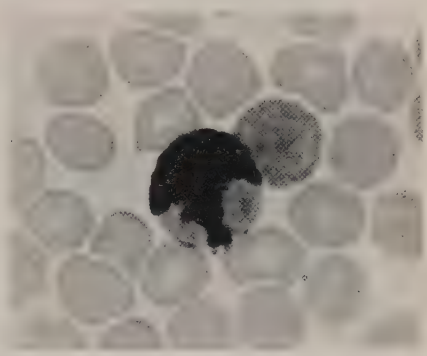


Abb. 14b.

Abb. 14a und b. *Peroxydase-Reaktion. a* Monocyt und neutrophiler Leukocyt mit intensiv gefärbter, grober Granulierung. *b* Eosinophiler mit sehr groben, stark gefärbten Granula.

einstimmt. In diagnostischer Hinsicht wird durch die Toulidinblau-Methode außerdem eine sonst kaum durchführ bare Abgrenzung der *Mastzellen* ermöglicht.

6. Peroxydase-Reaktion.

Technik: Fixierung und Färbung lufttrockener Ausstriche nach der Vorschrift von Hallmann (Klinische Chemie und Mikroskopie S. 362), jedoch mit dem Unterschied, daß sich an die Nachfärbung mit Azur II noch eine solche mit Giemsa-Lösung (13 Tr. auf 10 cm^3 Aq. dest.) für die Dauer von 15 min anschloß.

Es war zu erwarten, daß diese Färbung, die schon normalerweise die Granula der Neutrophilen, Eosinophilen und Monocyten in besonderem Maße zur Darstellung bringt, auch die *Alder*-Granulation mit stärkster Farbanlagerung abbilden würde.

Tatsächlich weisen bereits die *Monocyten* in ihrem Cytoplasma besonders grobe peroxydasepositive, granuläre Schollen auf (Abb. 14a). Daneben enthalten aber auch die *Neutrophilen* eine sehr dicht gelagerte, intensiv gefärbte und sehr grobe Granulierung, die — ebenso wie bei den Monocyten — durch ihre plumpe Form etwas von dem Bild normaler Vergleichszellen abweicht (Abb. 14a). Dieses vergröberte Aus-

Tabelle 2. *Verhalten der Alder-Granulation bei der cytologischen Untersuchung im Blutausstrichpräparat.* (Nähere Einzelheiten im Text.)

Reaktion		Neutrophile	Eosinophile	Monocyten	Bemerkungen
	May-Grünwald-Giemsa-*Färbung*	Stark vergröbert, dunkel-violett gefärbt	Grobbrockig, verschieden groß, schwarzviolett oder schmutzig graugrün	vermehrt, vergröbert, dunkelviolett	
Der Einfluß des *Fixiers* auf die Färbbarkeit der Granula	a) Vorfixierung mit *Methanol*, *May-G.-G.*-Färbg.	weniger stark gefärbt	Vergröbert, weniger metachromatisch	∅	*Normale Eosinophile*: Granula mehr rötlich, in der Farbe der Ery. *Toxisch granul. Neutrophile*: Farbrückgang der Gr. vergleichsweise geringer ?
	b) Vorfixierung mit *Methanol*, *Giemsa*-Färbung	„	„	∅	
	c) Vorfixierung mit *Formol*, *Giemsa*-Färbung	Granula nahezu vollständig erhalten, wenn auch etwas blasser und bläulicher als bei der gewöhnlichen May-G.-G.-Färbung			
	d) Vorfixierung mit *Formol-Alkohol*, *Giemsa*-Färbung	Granula wie unter c), aber noch mehr dem Farbbild der May-Grünwald-Giemsa-Färbung angenähert			
Lipoid-Nachweis	*Sudanschwarz B*-Färbung	Dicht gelagert, etwas vergröbert. Keine wesentlichen Abweichungen	Sehr plump, braunschwarz gerandet	Vermehrt und vergröbert	

Kohlenhydrat-Nachweis	*Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion*	Keine Abweichungen	Schmutzig-graue Eigenfarbe	Keine Abweichungen	*Normale Eosinophile*: hellgranul. Aussparungen
	Hyaluronidase gelöst in *physiol. NaCl*-L.	∅ „Leeres" Cytopl.	Erhalten, plump geformt, blau-violett	∅ Rückgang der Plasma-Basophilie	*Normale Eosinophile*: Granula heller rötlich gefärbt
	Reine, *physiol. NaCl*-Lösung	„	„	„	*Toxisch gran. Neutrophile*: Granula ∅, „leeres" Cytoplasma
	Hyaluronidase gelöst in Aqua dest.	Besser erhalten, etwas geringer als in einem nicht exponierten Präp. gefärbt	„	∅ Zarte Plasma-Basophilie	
Nucleoproteid-Nachweis	Harn-„*Ribonuclease*-Komplex"	Keine Abweichungen	Grob, verwaschen gezeichnet, graublau-violett gefärbt	Keine Abweichungen	
	Feulgen-Reaktion	„	Keine Abweichungen	„	
	Toluidinblau-Färbung	Vereinzelt blau gefärbt	Teilweise etwas stärker angefärbt	Vereinzelt blau gefärbt	*Mastzellen*: dichte metachrom. Granulierung
	Peroxydase-Reaktion	Vergröbert, intensiv gefärbt. Keine wesentl. Abweichungen	Sehr grobe Granulierung. Keine wesentl. Abweichungen	Vermehrt u. vergröbert.	

sehen hat weiterhin zur Folge, daß der Unterschied zwischen den Neutrophilen und den gleichfalls sehr groben, aber ebenso intensiv gefärbten *eosinophilen* Granula weniger groß ist (Abb. 14b), während sich normalerweise beide Granula-Arten durch die feinkörnige Anordnung der Neutrophilen sehr viel leichter abtrennen lassen.

Diskussion.

Die *Alder*-Granulation stellt sich bei der *Peroxydase-Reaktion* intensiv gefärbt und in besonders grober Form dar. Das Gesamtbild erinnert dadurch sehr an das der *Sudan*-Färbung, jedoch mit dem Unterschied, daß die Größen- und Farbdifferenzen zwischen eosinophilen und neutrophilen Granula in diesem Falle etwas geringer ausfallen. Auch hier tritt aber die Abweichung vom normalen Granulabild der Leukocyten nicht so eindrucksvoll hervor, wie bei der einfachen May-Grünwald-Giemsa-Färbung.

Zusammenfassung.

Die vorliegenden Ergebnisse stützen sich auf cytologische Untersuchungen an vitalen und Ausstrich-Leukocyten (Neutrophile, Eosinophile, Monocyten, Lymphocyten) von zwei Geschwistern mit *Alder*scher *Granulationsanomalie* bei *Dysostosis multiplex* (Pfaundler-Hurlerscher Krankheit). Sie lassen sich in folgenden Feststellungen kurz zusammenfassen:

Die abnorme Granulierung der Neutrophilen, Eosinophilen und Monocyten kommt sehr eindrucksvoll schon im gewöhnlichen, nach *May-Grünwald-Giemsa gefärbten Ausstrichpräparat* zur Darstellung und erscheint hier nicht nur farblich, sondern auch in der Form von der Cytoplasmakörnelung normaler Zellen verschieden. Mit Hilfe *vitaler Beobachtungsmethoden (Hellfeld-, Dunkelfeld-, Phasenkontrast- und Fluorescenzmikroskop)* läßt sich jedoch nachweisen, daß nur bei den *Eosinophilen*, nicht aber bei den Neutrophilen und Monocyten, eine mikroskopisch faßbare Abweichung der *Form* vorliegt. Bei den übrigen, vor allem *farblichen Differenzen* muß es sich dagegen um physiko-chemische Strukturunterschiede handeln, die zudem vorwiegend erst unter den Bedingungen des getrockneten und fixierten Ausstriches zur Geltung kommen.

Es erweist sich, daß die *farbstoffbindende Substanz* nur wenig durch Aqua dest., sehr stark aber durch *physiol. NaCl-Lösung* auswaschbar ist und daß sie vor allem bei den Eosinophilen auf Grund deren färberischer Eigenschaften über stärkere oder zahlreichere saure Valenzen verfügen muß. Die angestellten *cytochemischen Untersuchungen* legen außerdem die Vermutung nahe, daß die *Alder-Granula* einen höheren *Lipoidgehalt* (durch Alkohol extrahierbar, mit Sudanschwarz B färbbar) aufweisen, während sich hinsichtlich des Kohlenhydrat- und Nucleoproteidgehaltes keine wesentlichen Abweichungen von normalen Zellen ergeben haben.

Diese Feststellungen gelten allerdings nur für die hier verwandten Methoden und stützen sich demnach auf recht grobe, subjektiv beurteilbare Farbdifferenzen. Es ist zu vermuten, daß hier neuere Verfahren — wie die radioaktive Etikettierung oder mikrospektrometrische bzw. mikroelektrophoretische Untersuchungen der Granulafraktion — nähere Aufklärung bringen werden.

Vom *praktisch-hämatologischen* Standpunkt aus erscheint besonders wichtig, daß in all unseren Versuchen die *eosinophilen Granula* ein fast immer abartiges Form- und Farbverhalten gezeigt haben, während demgegenüber bei den *Neutrophilen* nur in einzelnen Fällen Differenzen nachweisbar gewesen sind. Für die Diagnose der *Alder*-Anomalie ist daher in erster Linie — wie auch schon von Undritz sowie Wiedemann und Ullrich betont wurde — das Aussehen der eosinophilen Leukocyten (Nativblut, May-Grünwald-Giemsa-Ausstrich, Toluidinblau u. a.) von entscheidender Bedeutung. Erst danach wird man zur Beurteilung die sog. Neutrophilen und die Monocyten (evtl. auch, falls ebenfalls beteiligt, die Lymphocyten) heranziehen.

Die Abgrenzung der anomalen Neutrophilen-Granulierung von den ähnlichen toxischen Granula der Leukocyten gelingt in der Regel schon im May-Grünwald-Giemsa-Ausstrich leicht, wenn man das Aussehen der Eosinophilen ebenfalls berücksichtigt, ferner die Färbung entsprechend variiert (z. B. durch Alkohol-Vorbehandlung) oder aber Gelegenheit hat, mehrere, in zeitlichem Abstand angefertigte Ausstriche diagnostisch zu bewerten.

Literatur.

Brugsch, H. Z. inn. Med. **4**, 1 (1949). — Eichenberger, K.: Ann. paediatr. (Basel) **182**, 107, (1954). — Gedigk, P. Histochemische Darstellung von Kohlehydraten, Klin. Wschr. **1952**, 1057. — Glick, D.: Techniques of Histo- and Cytochemistry, New-York-London: Interscience Publishers 1949. - Hallmann, L.: Klin. Chemie u. Mikroskopie, Stuttgart: G. Thieme, 1950. — Heilmeyer, L., u. H. Begemann: In Handb. d. inn. Med., Herausgeb. von Bergmann, Frey u. Schwiegk, 4. Aufl., 2. Band: Blut und Blutkrankheiten, Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer, 1951. — Henderson, J. L., A. K. MacGregor, S. J. Thannhauser u. R. Holden: Arch. Dis. Childh. **27**, 230 (1952). — Hotchkiss, R. D.: Arch. Biochem. **16**, 131 (1947). — Kosenow, W.: Z. Kinderheilk. **73**, 653 (1953). — Laves, W.: Z. Orthop. **81**, 254 (1951); Münch. Med. Wschr. **1951**, 209. — Biochem. Z. **322**, 292 (1952). — Compt. rend. 3. Congr. Soc. Int. Europ. d'Hématologie, Rom: Edizioni mediche e scientifiche 1952. — Laves, W., u. K. Thoma: Klin. Wschr. **1950**, 95; **1951**, 377. — Laves, W., u. K. Thoma u. A. Oberdorfer: Wien. Klin. Wschr. **1952**, 4—8. — Lindsay, St., W. Reilly, Th. Gotham u. R. Skahen: Amer. J. Dis. Childr. **76**, 239 (1948), zit. Ullrich u. Wiedemann. — Oberdorfer, A.: Münch. med. Wschr. **1952**, 1449 u. 1513. — Pearse, A. G. E.: J. Clin. Path. **4**, 1 (1951). — Rheingold, J.J., u. G. B. Wislocki: Blood **3**, 641 (1948). — Robineaux, R., S. Bazin u. A. Delaunay: Compt. rend. 3. Congr. Int. Europ. d'Hématologie, Rom: Edizioni medichi e scientifiche 1952. — Romeis, B.: Mikroskopische Technik, München: Leibnitz, 1948. — Storti, E.: Briefliche Mitteilung. — Storti,

E., u. N. Mocchi: Il Sangue N. 3., 1951. — Storti, E., u. S. Perugini: Acta haematol. (Basel) **5**, 321 (1951). — Thoma, K.: Klin. Wschr. **1950**, 215. — Ullrich, O., u. H. R. Wiedemann: Klin. Wschr. **1953**, 107, dort weitere Literatur angegeben. — Undritz, E.: Hämatologische Tafeln Sandoz 1952, Revue d'Hématol. **5**, 644 (1950) — Weber, R.: Mat. Med. Nordmark V/2, 29 (1953). — Whitby, L. u. C. J. C. Britton: „Disorders of the Blood", London J. & A. Churchill Ltd. 1950. — Wiedemann, H. R.: Z. Kinderheilk. **70**, 81 (1951), dort weitere Literatur. — Zellweger, H., L. Giaccai, and S. Firzli: Amer. J. Diss. Childr. **84**, 421 (1952)[1].

Priv.-Doz. Dr. Wilhelm Kosenow, Münster i. W.,
Kinderklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität.

---

[1] Die Veröffentlichung H. G. Wolfs „Zur Frage der Alder-Anomalie der Leukocyten" (Z. Kinderheilk. **75**, 27—36 (1954) erschien nach Fertigstellung der vorliegenden — durch äußere Umstände in ihrem Erscheinen stark verzögerten — Abhandlung und konnte daher nicht mehr berücksichtigt werden.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 27—32 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. B. de Rudder) und der histopathologischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. W. Krücke) des neurologischen Institutes (Edinger-Institut) der Universität Frankfurt a. M. (Kommiss. Direktor: Prof. Dr. A. Lauche).

Generalisierte Cytomegalie und lokalisierte Pneumocystose bei einem Fall von interstitieller, plasmacellulärer, frühinfantiler Pneumonie*.

Von

Karla Weisse.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. August 1954.)

Seit den ersten klassischen Mitteilungen über die plasmacelluläre interstitielle Pneumonie von Nitschke (1941 u. 1944) handelt es sich bei dieser Krankheit um ein wohlumschriebenes klinisches Syndrom, auf welches — um Wiederholungen zu vermeiden — hier nicht näher eingegangen zu werden braucht, da eine Reihe neuer, zusammenfassender Arbeiten vorliegen. (Bachmann, 1953, 1954, von Harnack 1954, Jirovec 1954, Korpassy u. Mitarbeiter 1954 und andere.) Durch die schlechte Prognose einerseits und die zahlreichen noch offenen Fragen andererseits ist diese Erkrankung zu einem zentralen Problem der modernen Pädiatrie geworden.

Obgleich das klinische Bild uns weitgehend abgrenzbar erscheint, bestehen zur Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese nur eine Anzahl von Theorien, von denen heute noch keine entweder endgültig bewiesen ist oder alle Erscheinungsformen einheitlich zu klären vermag.

Während anfänglich den Veränderungen in der Lunge, sowohl klinisch, wie pathologisch-anatomisch, die besondere Aufmerksamkeit galt, tritt in jüngster Zeit die Beteiligung der übrigen Organe an dem Krankheitsprozeß — insbesondere die Beteiligung von Gehirn und Speicheldrüsen — in den Mittelpunkt des Interesses. Dadurch erweitert sich die scheinbar organgebundene Lungenerkrankung zu einer Allgemeinreaktion des jungen Organismus auf ein oder mehrere uns unbekannte Noxen.

---

* Herrn Prof. Dr. B. de Rudder zum 60. Geburtstage.

Die histologischen Arbeiten wurden mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Wir selber hatten, Gelegenheit in jüngster Zeit einen typischen *Fall von interstitieller, plasmacellulärer Pneumonie* gründlich pathologisch-anatomisch zu untersuchen. — Es handelte sich um die erste Erkrankung, die nach einer siebenjährigen Pause — völlig unerklärlich und ohne nachweisbare Zusammenhänge — wieder auf der Frühgeburtenabteilung auftrat und nur von einem weiteren Erkrankungsfall gefolgt wurde.

Angeregt durch die Beobachtungen:

1. von DITTRICH u. SEIFERT (1953), die eine Beziehung zwischen interstitieller Pneumonie, Cytomegalie und Erythroblastose herzustellen versuchten,

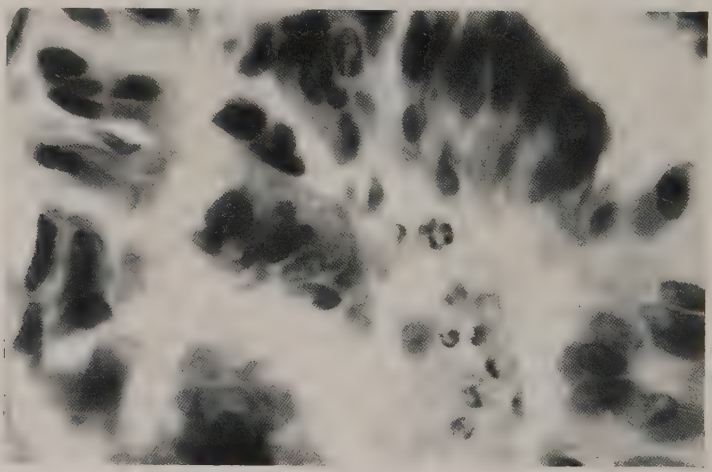


Abb. 1. N. I.-3. Nr. 852. Pneumocystis Carinii im Lumen eines kleinen Bronchus. — Zwei cytomegale Zellen. Färbung: WEIGERTsche Fibrin-Färbung.

2. durch den Fall von generalisierter Cytomegalie von LINZENMEYER (1952), bei welchem von DIEZEL (1954) eine Cytomegalie des Gehirnes neben anderen Befunden nachgewiesen werden konnte, und

3. durch die Beschreibungen von Meningitis und Encephalitis bei der interstitiellen Pneumonie von BIENENGRÄBER (1953) DONAT (1951), VOLLBRANDT (1954), FASSKA, PLETTENBERG, KÖNIG u. SAUERBREI (1954), SOFIENKO (zit nach KORPASSY 1954) und ZANDANELL (1954[1]),

haben wir unseren Fall genau untersucht und konnten folgende Befunde erheben:

Lunge: Es handelt sich um eine typische interstitielle, plasmacelluläre Pneumonie mit massenhaft Pneumocysten in den Alveolen und kleinsten Bronchien. Daneben

[1] Der Autor konnte eine sehr interessante Einzelbeobachtung mitteilen. Bei einem typischen Fall von interstitieller Pneumonie — mit Beteiligung des Gehirns — gelang ihm der *Nachweis der hämotogenen Aussaat von Pneumocystes Carinii in andere Organe* als in den Lungen. Von seinen Bildern ist das Abklatschpräparat der Leber überzeugend, während die anderen Abbildungen auch an Kerndegenerationsprozesse denken lassen. Die Deutung dieser wichtigen Befunde wird noch offen gelassen.

finden sich *typische cytomegale Zellen mit acidophilen Zellkerneinschulßkörperchen*, besonders in den Bronchusepithelien (Abb. 1 u. 2)[1].

Gehirn: Ohne daß das Kind klinisch Zeichen einer cerebralen Beteiligung bot, fand sich eine *geringe herdförmige, perivenöse Meningitis mit Ansammlung von Lymphocyten und Plasmazellen in den weichen Häuten über dem Groß- und Kleinhirn und eine Encephalitis mit disseminierten Granulomen, aus mesenchymalen und gliösen Elementen, in der Rinde und den subcorticalen Abschnitten* (Abb. 3).

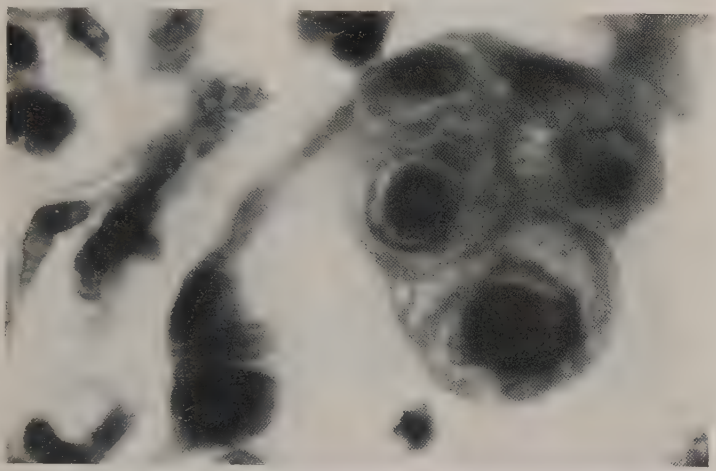


Abb. 2. Lunge des gleichen Falles. Gruppe cytomegaler Zellen mit acidophilem Kerneinschuß in einem Bronchiolus. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Daneben fanden sich Zeichen eines starken Sauerstoffmangels, die sich gut von den entzündlichen Prozessen abgrenzen ließen. *Pneumocysten konnten an keiner Stelle der Meningen, des Groß- oder Kleinhirns aufgefunden werden.*

Bei sorgfältiger Durchsicht konnten wir dagegen *auch im Gehirn cytomegale Zellen mit den gleichen acidophilen Kernschlußkörperchen nachweisen* (Abb. 4).

Es handelt sich also in unserem Fall um eine klinisch und pathologisch-anatomisch typische interstitielle Pneumonie mit in den Lungen lokalisierten Pneumocystis Carinii und einer *generalisierten Cytomegalie mit Kerneinschlußkörperchen in den Lungen und im Gehirn.*

An dieser Stelle sei kurz eine interessante Mitteilung von Fingerland u. Vortel (1954) erwähnt. Unter 14 anatomisch untersuchten Fällen von interstitieller, plasmacellulärer Pneumonie, die alle aus einer Epidemie stammten, wurden in 3 Fällen (Nr. 2, 7 und 8) in der Glandula submandibularis cytomegale Zellen mit Kerneinschlüssen beschrieben, ohne daß von den Verfassern auf diese Befunde eingegangen wird. — *Für den Zusammenhang mit der Speicheldrüsenviruserkrankung sind aber diese Nachweise von großem Interesse.*

Seit der ersten Beschreibung der Cytomegalie von Ribbert (1904) ist die Bedeutung dieser eigenartigen Zellreaktion viel diskutiert worden und es kann hier auf die zusammenfassenden Arbeiten verwiesen werden.

[1] Herrn Prof. Dr. A. Lauche, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Frankfurt a. M., sei an dieser Stelle für die großzügige Überlassung des Materials (s. Nr. 313/54. Sekant: Dr. Manz) herzlich gedankt.

(FINDLAY u. Mitarbeiter (1926), ROOYEN u. RHODES (1948), BURMESTER (1949), LINZENMEYER (1952, dort Zusammenstellung aller beobachteten

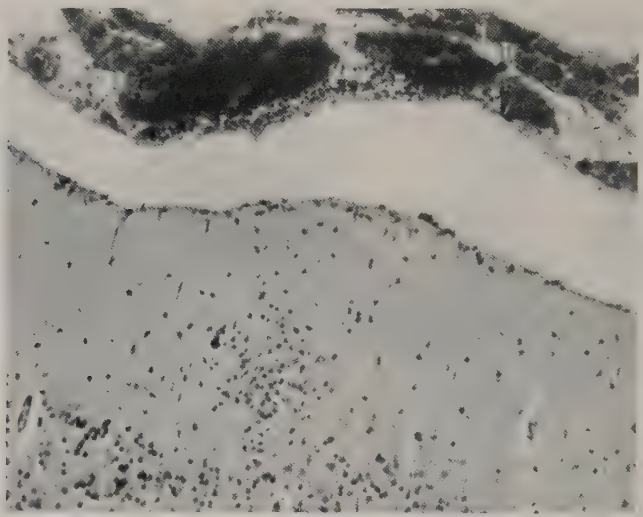


Abb. 3. Gehirn des gleichen Falles. Frontalschnitt durch die Großhirnhemisphäre des Stirnhirns. Perivenöse, herdförmige Lymphocyten- und Plasmazellinfiltrate in den weichen Häuten, Granulom in der ersten Rindenschicht. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

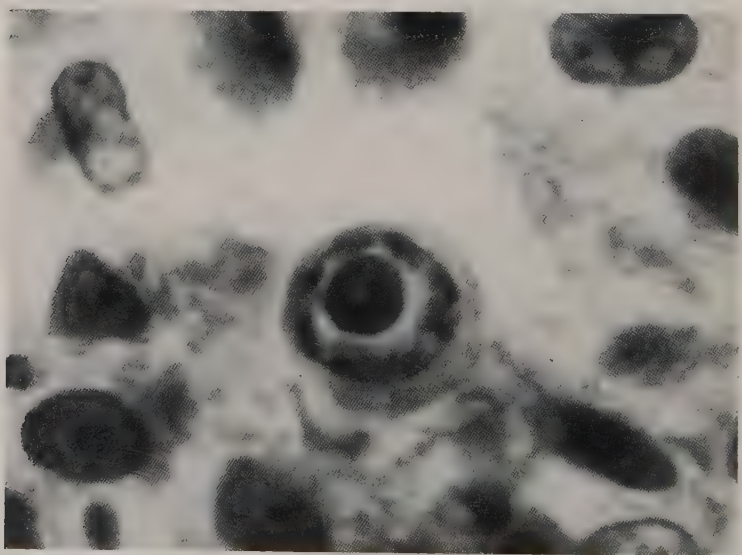


Abb. 4. Gehirn des gleichen Falles. Cytomegale Zelle mit acidophilem Kerneinschlußkörperchen aus einem Rindengranulom. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Fälle in übersichtlicher Tabelle), DITTRICH u. SEIFERT (1953), BACALA u. BURKE (1953), DIEZEL (1954) GERMER (1954).

Auf die Deutung dieser Befunde — *mit lokalisierten Pneumocyten in der Lunge und generalisierter Cytomegalie mit Kerneinschlüssen in der Lunge und im Gehirn bei interstitieller plasmacellulärer Pneumonie* — kann auf Grund der nur vereinzelt vorliegenden Untersuchungen noch nicht eingegangen werden. Es erscheint uns jedoch unwahrscheinlich, daß die generalisierte Cytomegalie durch die Pneumocysten in der Lunge hervorgerufen werden könnte.

Für das Auftreten von Kerneinschlüssen sind verschiedene Ursachen bekannt wie Einwirkung von Bleiacetat, Cholchicin, Tumoren und Kerndegenerationen, außerdem können sie durch Viruseinwirkung entstehen. (Herpes simplex, Varicellen, Zoster und andere). *Intranucleäre Einschlußkörperchen vom Typ A nach* Cowdry, (1934) *(= acidophile einheitliche Massen im Zentrum des Kernes) gelten als virus- spezifisch.*

Die Frage, ob es sich bei den Kerneinschlüssen der Cytomegalie des Menschen um Reaktionsprodukte des Kernes auf eine Virusinfektion oder um Ansammlung von Elementarkörperchen selbst handelt, ist noch nicht erwiesen. — *Für die Cytomegalie ist die Annahme einer Virusinfektion sehr wahrscheinlich und für die Speicheldrüseninfektion des Meerschweinchens bereits bewiesen.*

Schließlich soll noch zu weiteren Beobachtungen kurz Stellung genommen werden Dieckmann, Lindner u. Stopka (1954) und Balo u. Schuller (1954) bilden in ihrem Sektionsmaterial, welches bei jedem der Autoren aus einheitlichen Epidemien stammte, mehrkernige Riesenzellen ab, ohne näher darauf einzugehen „Riesenzellpneumonie" bei interstitieller, plasmacellulärer Reaktion mit und ohne cytoplasmatischen Einschlüssen sind nun aber in der jüngsten Zeit in den Altersstufen von 3 Wochen bis zu 1 Jahr beschrieben worden. Wolman, Izak, Freund u. Shamir (1952). Sie werden als Virusinfektion gedeutet und von Wolman und Mitarbeitern mit unserem Typ der interstitiellen Pneumonie als identisch angesehen.

Auf Grund klinisch-epidemiologischer und anatomisch-pathologischer Beobachtungen möchten wir immer noch annehmen, daß eine Virusinfektion für das Zustandekommen der interstitiellen, plasmacellulären Pneumonie von Bedeutung ist, wenn wir auch die Kritik Hallauers (1952) uneingeschränkt anerkennen. Aus den vielfältigen neuen Beobachtungen *mit den verschiedenen Organbeteiligungen und Reaktionsweisen geht deutlich hervor, daß Entstehungsursache und Entstehungsmechanismus dieser Erkrankung* — wenn es sich nicht nur um ein polyätiologisches Syndrom handelt — *außerordentlich komplex zu sein scheinen und wahrscheinlich durch zahlreiche Faktoren bedingt sind.*

Aus diesen neuen Beobachtungen entstehen nun auch neue Fragestellungen:

1. Welche Bedeutung kommt dem fast lückenlosen Nachweis der Pneumocystes Carinii bei der Entstehung der Erkrankung zu?

2. Welche Beziehung besteht zur Cytomegalie, beziehungsweise zur Speicheldrüsenvirusinfektion und sind hier Zusammenhänge zu erwarten?

3. Gehören „Riesenzellpneumonien", die in den klinisch nicht trennbaren gleichen Epidemien auftreten, in die gleiche Krankheitsgruppe?

4. Ist diese interstitielle Pneumonie eine „primär atypische Pneumonie" mit besonderen Reaktionen, infolge Befall einer bestimmten

Altersstufe? — Oder schließlich sind alles verschiedene Krankheiten, die zufällig in gleichen Anhäufungen und Abläufen bei gleichem Lebensalter auftreten?

Diese Fragen werden nur durch weitere sorgfältige klinisch-epidemiologische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zu klären sein und müssen unbeantwortet bleiben, bis mehr vergleichbares Material gesammelt ist. Und bevor wir an die endgültige Deutung dieser Befunde gehen, scheint uns dieses Sammeln eine wichtige klinische Aufgabe zu sein, bei der Bedeutung, die diese unheilvolle Krankheit für die Kinderheilkunde darstellt.

Zusammenfassung.

Pathologisch-anatomischer Bericht über einen Fall von interstitieller, plasmacellulärer Pneumonie, der klinisch von einem gleichen Fall gefolgt wurde. Die Untersuchung erbrachte folgendes Ergebnis: In den Lungen lokalisiert massenhaft Pneumocystes Carinii ohne Nachweis dieser Gebilde in anderen Organen. Daneben generalisierte Cytomegalie mit acidophilen Kerneinschlüssen im Gehirn und in den Lungen. Während in den Lungen eine typische interstitielle, plasmacelluläre Pneumonie bestand, fand sich im Gehirn eine Encephalitis mit disseminierten Granulomen und eine mäßige Meningitis mit herdförmigen, perivenösen Ansammlungen von Lymphocyten und Plasmazellen.

Literatur.

Bacala, I. C., u. R. I. Burke: J. of Pediatr. **43**, 712 (1953). — Bachmann, K. D.: Z. Kinderheilk. **73**, 632 (1953); **75**, 119 (1954). — Balo, J., u. D. Schuler: Acta Morpholog. Hungaricae **IV**, 1. 1. 1954. — Bienengräber: Zbl. Neurol. und Psychiatr. **121**, 1./2. 2. 1953. — Burmester, F.: Virchows Arch. **317**, 165 (1949). — Cowdry, E.: Arch. Path. **18**, 527 (1934). — Dieckmann, H., E. Lindner u. E. Stopka: Beitr. pathol. Anat. **114**, 1, 48 (1954). Diezel, P. B.: Virchows Arch. **325**, 109 (1954). — Dittrich, J. K., u. G. Seifert: Z. Kinderheilk. **73**, 639 (1953). — Donat: Zbl. Path. **87**, 98 (1951). — Fassha, E., H. Plettenberg, W. König u. H. W,: Sauerbrei: Zlb. Path. **91**, 6/8, 267 (1954). — Findlei, M. G., u. R. J. Ludford: Brit. J. Exper. Path. **7**, 223 (1926). — Fingerland, A., u. V. Vortel: Schweiz. Z. allg. Path. **17**, 201 (1954). — Germer, W.: „Die Viruserkrankungen des Menschen". Stuttgart: G. Thieme, 1954. — Hallauer, C.: Schweiz. med. Wschr. **1952**, 409. — v. Harnack, G. A.: Ann. paediatr. (Basel) **183**, 4, 224 (1954). — Jirovec, O.: Aus „Moderne Probleme der Paediatrie" Hottinger-Hauser. Basel: S. Karger, 1954, S. 85. — Korpassy, B., u. Mitarb.: Acta med. (Budapest) **V**, 3/4, 371 (1954). — Linzenmeyer, G.: Z. Kinderheilk. **71**, 162 (1952). — Nitschke, A.: Z. Kinderheilk. **62**, 200 (1941); **64**, 404 (1944). — Ribbert, H.: Zbl. Path. **15**, 945 (1904). — v. Rooyen, C. E., u. A. G. Rhodes: „Virus Diseases of Man" New York: Th. Nelsons. 1948. — Sofienko, T. G.: Zit nach Korpassy. — Vollbrandt, C.: Mschr. Kinderheilk. **102**, 23 (1953). — Weller, R. W.: J. of Pediatr. **10**, 681 (1952). — Wolman, M., G. Izak, E. Freund, Z. Shamir: Amer. J. Dis. Childr. **83**, 573 (1952). — Zandanell, E.: Zbl. Path. **92**, 3/4, 74 (1954).

Privatdozent Dr. Karla Weisse, Universitäts-Kinderklinik, Frankfurt a. M.-Süd, Ludwig-Rehn-Straße 14.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 33—38 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. A. Nitschke).

Untersuchungen über die Wirkung sehr hoher Vigantolgaben bei verschiedenen Kostformen.

Von

H. Hanssler.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. November 1954.)

In den von Grundler mitgeteilten Krankengeschichten der Kinder, die unter den Zeichen der Vigantolvergiftung in klinische Behandlung gekommen waren, findet sich fast regelmäßig die Angabe, daß den Kindern vorher über längere Zeit zusätzlich zum Vitamin D Kalkpräparate in größeren Mengen verabreicht worden waren. Es scheint für den Kliniker wichtig, sich darüber klar zu werden, ob solche zusätzlichen, langdauernden Kalkgaben den Eintritt der Vergiftung beschleunigen können, ob sie also im Zusammenhang mit gehäufter Vigantolverabreichung bedenklich sind oder nicht. Eine solche Frage ist durch klinische Untersuchungen am Menschen nicht zu entscheiden. Im Tierversuch lassen sich jedoch Bedingungen schaffen, die wenigstens für das Grundsätzliche Vergleichsmöglichkeiten geben.

Die Angaben über die *toxische Grenze der Vigantolwirkung im Tierversuch* sind sehr verschieden. Die tödliche Giftwirkung des Vitamin D scheint nicht allein von der absoluten Gesamtdosis des Präparates abhängig zu sein, sie steht vielmehr nach den Mitteilungen von Schettler in deutlichem Zusammenhang mit der Höhe der Einzeldosis und der Gesamtdauer der Verabreichung. Außerdem spielt die verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Tierarten gegenüber Vigantol eine große Rolle in der Beurteilung der toxischen Grenzdosis. Aber auch für dieselbe Tierart finden sich zum Teil widersprechende Angaben über Dosierungshöhe und daraus abgeleitete Vergiftungserscheinungen (Kreitmair u. Moll; Warkany, Schieblich, György, Schmidtmann).

Die eigenen, hier mitzuteilenden Vergiftungsversuche an jungen Ratten unterscheiden sich von den früheren Untersuchungen vor allem dadurch, daß die Toxizität des Vitamin D nicht nur in Abhängigkeit von der Höhe der Einzeldosis geprüft wurde, sondern daß wir die verschiedene Wirkung gleich hoher Dosen bei differenten Kostformen untersuchten. Die Ergebnisse zeigen, daß der Mineralgehalt der Nahrung für die Schwere des Vergiftungsbildes im Tierversuch von entscheidender Bedeutung ist.

Material und Methode.

Es handelt sich um 5 Versuche an jungen Albinoratten, deren Ausgangsgewicht zwischen 35 und 50 g lag. Die Gesamtzahl der untersuchten Tiere beträgt 78. Ein Teil der Tiere wurde mit der bekannten rachitogenen Kostform „Steenbock Nr. 2965" gefüttert. Dieser Diät sind Calciumsalze zugesetzt, so daß ihr Kalkgehalt das Vierfache des Phosphatgehalts erreicht. Die anderen Tiergruppen erhielten eine calciumarme, tetanigene Diät in Form der „György-Kost Nr. 2", deren absoluter Calciumgehalt nur etwa ¼ der Steenbockdiät erreicht. Es hat sich gezeigt, daß die Gewichtszunahme der Tiere bei beiden Kostformen befriedigend ist, selbst wenn die Vitamin-D-freie Kost über längere Zeit gegeben wird.

Tabelle 1. *Gewichtsverhalten und Blutmineralwerte bei sehr hoher Vigantoldosierung und verschiedener Kostform.*

Tier Nr.	Anfang-Gewicht in g	End-	Geschlecht	Versuchs-dauer (Tg)	Ca (Mischblut)	P
Gruppe 1: Ca-reich (Steenbock 2965) + 1 mg Vit. D_3 = 40000 JE tgl. per os.						
1	40	—	gestorben nach 7 Tagen			—
2	40	—	♀	gestorben	—	—
3	45	—	♂	nach	—	—
4	44	31	♀	8 Tagen	—	—
5	40	32	♀	Tötung	14,0	7,5
6	34	28	♀	nach 8 Tg		
Gruppe 2: Ca-arm (György 2) + 1 mg Vit. D_3 = 40000 JE tgl. per os.						
7	47	60	♂	8		
8	39	63	♂	8		
9	37	61	♀	8	Mischblut aller Tiere	
10	38	48	♀	8	12,0	6,6
11	46	58	♂	8		
12	35	48	♂	8		

Die Tagesdosis Vigantol wurde innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen gleich hoch gehalten; sie betrug in 3 Versuchen 1 mg (= 40000 IE) pro Tag, in 1 Versuch 5 mg pro Tag, und in einem weiteren Versuch wurden jeden 2. Tag 2 mg gegeben. Das Präparat (Vitamin D_3 in konzentrierter öliger Lösung) wurde den Tieren täglich durch die Schlundsonde zugeführt. Im Nüchternserum (Mischblut) der überlebenden Tiere wurden Calcium- und Phosphatbestimmungen durchgeführt. Zur histologischen Untersuchung kamen von jedem Tier Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Milz, Herz, Nieren, Leber, Aorta und Knochen. Für die Nieren-, Herz- und Gefäß-Schnitte verwendeten wir außer der H. E.-Färbung die Cossa-Farbung zum Kalknachweis. In dieser Mitteilung sind die genauen Versuchsdaten mit den zugehörigen histologischen Unterlagen nur für eine Gruppe (Versuch D) wiedergegeben.

Versuchsergebnisse.

Bei einer Vigantol-Tagesdosis von *1 mg Vitamin D_3* und *kalkreicher Kost* sterben $^2/_3$ der Tiere innerhalb der ersten 8 Tage unter den Zeichen hochgradiger Kachexie. Die 2 überlebenden Tiere sind nach 8 Tagen

moribund; ihr Fell ist struppig, der Gang taumelnd; sie fressen nicht mehr und verweigern sogar jede Flüssigkeitsaufnahme (s. Tab. 1, Gruppe 1). Die histologische Untersuchung der Nieren ergibt bei allen

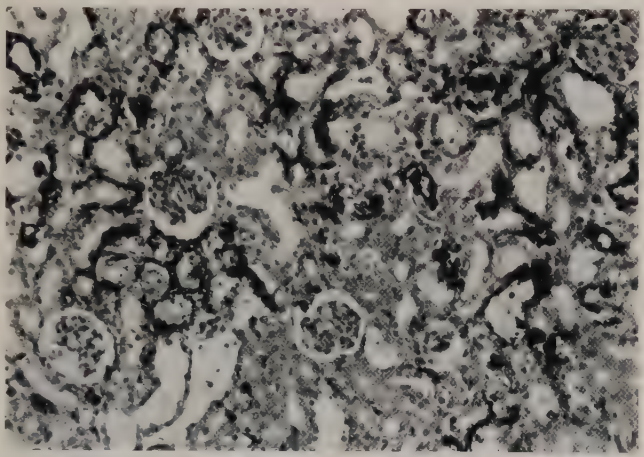


Abb. 1. Nierenverkalkungen bei einer Vigantoldosis von 1 mg täglich und kalkreicher Kost

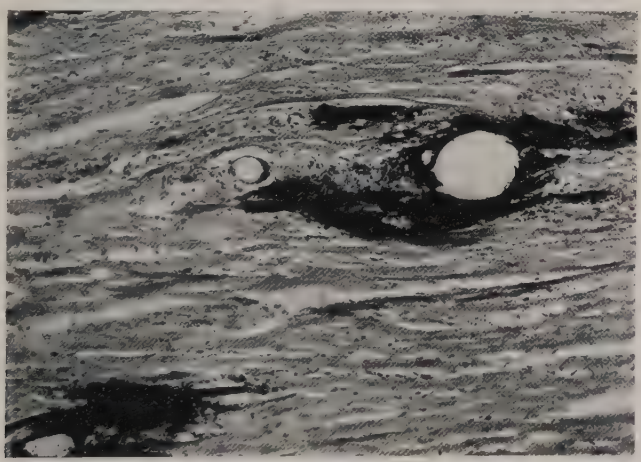


Abb. 2. Herzmuskelverkalkungen bei einer Vigantoldosis von 1 mg täglich und kalkreicher Kost.

Tieren dieser Gruppe schwerste Verkalkungen des ganzen Kanälchensystems, und zwar vorwiegend in den Rindengebieten. Die Glomeruli bleiben kalkfrei (s. Abb. 1). Ausgedehnte perivaskuläre Kalkablagerungen finden sich auch im Herzmuskel aller vergifteten Tiere (Abb. 2), ebenso wie in der Media der Aorta. In der Leber und Milz sind keine Kalkablagerungen nachweisbar; dagegen findet sich in der Leber schwere periphere Verfettung neben partieller Parenchymdegeneration.

Im Gegensatz zu diesen schweren Vergiftungserscheinungen der kalkreich ernährten Gruppe steht das Verhalten der *kalkarm* ernährten Tiere, denen ebenfalls täglich 1 mg Vigantol verabreicht worden war: die Tiere bleiben lebhaft, nehmen befriedigend an Gewicht zu und machen in jeder Hinsicht einen gesunden Eindruck (Tab. 1, Gruppe 2). In den histologischen Schnitten von Nieren und Herzmuskel finden wir bei keinem der Tiere Kalkablagerungen (s. Abb. 3).

Die Wirkung von sehr hohen *Vigantoldosen bei kalkarmer Kost* wurde in 2 weiteren Versuchsreihen von je 16 Tieren geprüft.

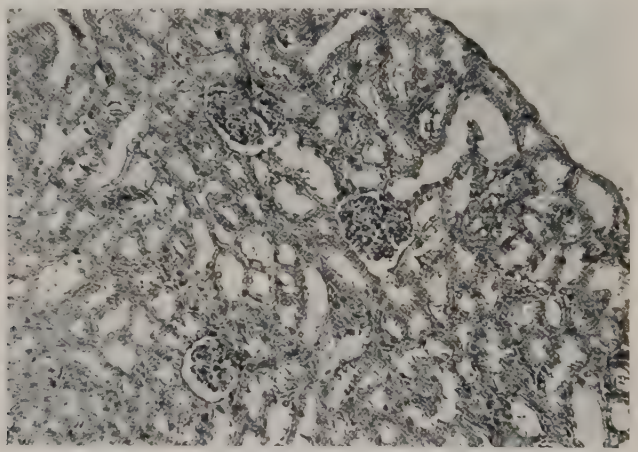


Abb. 3. Fehlen der Nierenverkalkungen trotz hoher Vigantoldosierung von 1 mg täglich (kalkarme Kost).

Die erste Gruppe erhielt 14 Tage lang täglich 1 mg Vitamin D_3 per os. Diese Tiere blieben alle klinisch gesund; Organverkalkungen fehlten ganz, obwohl der durchschnittliche Serum-Kalkwert mit 15,0 mg-% sehr hoch lag. In der 2. Gruppe verabreichten wir das Vigantol in derselben Dosierung, ebenfalls zusammen mit kalkarmer Kost, in diesem Fall aber 21 Tage lang. In dieser Zeit hatten die Tiere im Durchschnitt 80 g an Gewicht zugenommen. Nieren und Herzmuskel blieben frei von Kalk.

Wählt man bei kalkarmer Kost einen anderen Modus der Dosierung, indem man *jeden 2. Tag 2 mg Vitamin* D_3 per os verabreicht (12 Tiere), so ist die Wirkung dieser (doppelten) Einzeldosis überraschend: alle Tiere nehmen an Gewicht ab, sie werden schon zwischen dem 6. und 9. Tag schwerkrank und zeigen in Nieren und Herzmuskel mittelschwere Verkalkungen. Daraus ist also ohne weiteres zu erkennen, daß die Vergiftungserscheinungen und die Organverkalkungen nicht nur von der Gesamtdosierung in der Zeiteinheit (bei gleicher Kost), sondern außerdem von der Höhe der Einzeldosis abhängig sind. Diese Beobachtungen stimmen demnach mit den früheren Mitteilungen von Schettler überein, der

an Vergiftungsversuchen mit Hunden zeigen konnte, daß einmalige hohe Dosen von Vitamin D_2 besonders schwere und früh einsetzende Vergiftungserscheinungen hervorrufen, während die Applikation niedrigerer Dosen, über längere Zeit verteilt, viel geringere Intoxikationswirkungen zur Folge hat. Im Zusammenhang mit dieser Feststellung liegt die Vermutung nahe, daß die *gehäufte* Verabreichung sehr *hoher*, konzentrierter Vigantoldosen (10 mg und mehr pro Einzeldosis) auch für den Menschen viel ernstere Folgen haben dürfte als eine langdauernde Anwendung *verdünnter* öliger Vigantollösungen.

In einem weiteren Versuch mit 12 Tieren wurde die Tages-Einzeldosis noch höher gewählt. Diese Tiere bekamen *kalkreiche* Kost und täglich 5 mg D_3 per os. Nach 5 Tagen waren bereits 3 Tiere unter schweren Vergiftungserscheinungen gestorben, die restlichen 9 Tiere mußten am 6. Tag in moribundem Zustand getötet werden. Nieren- und Herzmuskelverkalkungen waren bei allen Tieren hochgradig.

In Ergänzung dieser Befunde soll noch kurz auf 2 Besonderheiten hingewiesen werden:

1. Die *Röntgenbilder* aller mit hohen Vigantoldosen behandelten Tiere zeigen außerordentlich kalkdichte Epiphysen-Linien. Die von György erstmalig beschriebenen subepiphysären Entkalkungszonen (besonders deutlich an der Tibia) ließen sich vorwiegend bei den Tieren nachweisen, die kalkarm ernährt waren; bei den kalkreich ernährten, vergifteten Tieren sind die Aufhellungszonen nur zum Teil angedeutet.

2. Das Verhalten der *Epithelkörperchen* ist in den hier mitgeteilten Vergiftungsversuchen verschieden. Die Funktionsbestimmung der Epithelkörperchen durch Messung der Parenchymkerne, über die ich an anderer Stelle ausführlich berichtet habe (Z. exper. Med. 121, 209, 1953), zeigt, daß die Nebenschilddrüsenkerne bei kalkarmer Kost unter hoher Vigantoldosierung kleiner werden, das heißt, daß ihre Aktivität mit steigenden Serum-Kalkwerten abfällt und sich also in entsprechender Weise ändert wie bei niedriger Vigantoldosierung. Diese Bedingung gilt aber nur für die Organe der klinisch gesunden Tiere. Bei den schwerkranken oder tödlich vergifteten Ratten findet sich zum Teil eine erhebliche Größenzunahme der Nebenschilddrüsenkerne; diese Vergrößerung ist aber mit Wahrscheinlichkeit nicht als Ausdruck einer Organaktivierung anzusehen, denn sie findet sich in gleicher Weise auch in den Leberkernen der vergifteten Tiere und beruht wahrscheinlich auf Vorgängen des toxischen Kernzerfalls (denn bei den klinisch gesunden Tieren verkleinern sich wohl die Nebenschilddrüsenkerne unter Vigantol, aber die Leberkerne bleiben mit und ohne Vigantol gleich groß).

Die Untersuchung der unter sehr hoher Vigantoldosis stehenden Tiere ergibt also folgendes:

Bei gleicher Überdosierung des Vitamin D treten unter kalkreicher Kost im Rattenversuch viel schwerere allgemeine Vergiftungserscheinungen auf als unter kalkarmer Kost. Die Überdosierung führt nur bei kalkreicher Diät zu schweren Herzmuskel- und Nierenverkalkungen. Diese durch den Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse sind möglicherweise auch für die von Grundler kürzlich mitgeteilten, klinischen

Beobachtungen an vigantolvergifteten Kindern von großem Interesse. Wenn auch die im Tierversuch verabreichten Kalkmengen, bezogen auf das Körpergewicht, ungleich viel höher liegen als die Kalkdosen, die den Kindern gegeben worden waren, so ist doch an der Bedeutung der tierexperimentellen Beobachtungen festzuhalten. Denn im Tierversuch traten bei kalkarmer Kost keine ernsteren Vergiftungserscheinungen auf, obwohl durch die hohe Vigantoldosis allein schon die Toxizitätsgrenze erreicht war. Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, daß eine langdauernde Anwendung von Kalkpräparaten als ein die Giftwirkung des Vigantol noch verstärkender Anstoß zu betrachten ist; die von Grundler in den einzelnen Krankengeschichten angegebenen, zusätzlich verabreichten Kalkpräparate sind wahrscheinlich für die Schwere beziehungsweise die Manifestierung des Vergiftungsbildes mit verantwortlich.

Zusammenfassung.

Im Tierversuch mit 78 wachsenden Ratten wird gezeigt, daß die Vigantolüberdosierung (1 mg bzw. 5 mg täglich) immer dann zu schweren und tödlichen Vergiftungserscheinungen mit Kalkablagerungen in Niere und Herzmuskel führt, wenn die Tiere mit einer kalkreichen Kost ernährt werden. Dieselbe Tagesdosis (1 mg) bewirkt weder sichtbare Gesundheitsschädigungen noch Organverkalkungen, wenn anstatt der calciumangereicherten Kost eine kalkarme Diät gewählt wird. Außerdem wurde festgestellt, daß die gleiche Gesamtdosis Vigantol bei gleicher Kost schwere Vergiftungen hervorruft, wenn die Dosen so verteilt sind, daß jedes Tier jeden 2. Tag 2 mg Vigantol erhält, während Vergiftungserscheinungen ausbleiben, wenn jeden Tag 1 mg verabreicht wird. Die in manchen Vergiftungsversuchen beobachtete Kernvergrößerung in der Nebenschilddrüse ist nicht als Ausdruck gesteigerter Hormonproduktion, sondern als Folge allgemeiner, auch in der Leber nachweisbarer Zellschädigung anzusehen. Sie findet sich nur bei schwerkranken Tieren. Auf die Möglichkeit einer Verstärkung der Vigantol-Giftwirkung durch die vielfach übliche, zusätzliche Verabreichung von Calciumsalzen und die Beziehung zu den bei Kindern beobachteten Vigantolvergiftungen wird hingewiesen.

Literatur.

Grundler, E.: Dtsch. med. Wschr. (im Druck). — György, P.: Klin. Wschr. **1930**, 102. — Hanssler, H.: Z. exper. Med. **121**, 209 (1953); **123**, 91 (1954). — Kreitmair, H., u. Th. Moll: Münch. Med. Wschr. **1928**, 637. — Schieblich, M.: Klin. Wschr. **1930**, 890. — Schmidtmann, M.: Verh. Dtsch. path. Ges. **1931**, 320. — Schettler, G.: Z. exper. Med. **116**, 138 (1950). — Warkany, J.: Klin. Wschr. **1930**, 63.

Dozent Dr. med. H. Hanssler, Universitäts-Kinderklinik, Tübingen.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 39—47 (1955).

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin-Charlottenburg
(Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus, Direktor: Prof. Dr. Joppich).

Die Übertragbarkeit der Tuberkulinhautempfindlichkeit von Kindern auf Meerschweinchen durch Cantharidenblasensedimente.

Von

Hildburg Schlange.

(Eingegangen am 6. November 1954.)

Aus der Beobachtung, daß wiederholte Tuberkulininjektionen bei tuberkulosefreien, tuberkulinnegativen Menschen und Tieren niemals zum Auftreten einer typischen allergischen Reaktion führten, schloß Bessau im Jahre 1925, daß die Tuberkulinallergie keine echte Allergie ist, also nicht auf der Bildung von Antikörpern beruhe. Zur gleichen Zeit veröffentlichten Moro u. Keller sowie Keller u. Dölter Beobachtungen, die sie sich damals nicht erklären konnten (Keller). Sie hatten bei Säuglingen und Meerschweinchen, die mit Gemischen von Tuberkulin und Kuhpockenlymphe oder Schweineserum vorbehandelt wurden, bei der Reinjektion von Tuberkulin allergische Haut- und Allgemeinerscheinungen auftreten sehen. Erst die in neuerer Zeit wiederholten und vervollständigten Untersuchungen Bails u. Onakas sicherten die Vermutung, daß es sich beim *Tuberkulin um ein Hapten* — ein Halbantigen — handelt, das durch Zusatz einer zweiten Substanz zu einem Antigen vervollständigt werden kann. Bail u. Onaka gelang es, gesunde Meerschweinchen mit Breien verschiedener Organe und mit dem Blut tuberkulöser Tiere gegen Tuberkulin zu sensibilisieren. Die von Spronok u. Helmholz berichtete Beobachtung, daß sich die Tuberkulinallergie auch durch das Serum Tuberkulinpositiver auslösen ließ, hielt dagegen der Nachprüfung nicht stand.

Die *passive Übertragung* der Tuberkulinallergie gelang bisher mit weißen Blutkörperchen, massiven Bluttransfusionen, Peritonealexsudatzellen und Zellen aus Milz und Lymphknoten (Lawrence, Stavitsky, Chase, Cummings, Hoyt u. Gottshall, Metaxas u. Metaxas-Bühler, Kirchheimer u. Weiser, Schmid u.a.). Die das Tuberkulin zum Antigen vervollständigende Substanz mußte demnach also zellständig sein.

Schmid und Mitarbeiter übertrugen die Tuberkulinallergie durch intraperitoneale Injektion von Peritonealexsudat-, Pleuraexsudat- und Liquorzellen und von Fistelsediment und Milzbrei tuberkulöser Meerschweinchen. Sie konnten in diesem

Zellmaterial verschiedenste Zellen mesenchymaler Herkunft differenzieren, die sie für die Träger der Tuberkulinallergie halten. Stavitskys Ansicht, daß die Tuberkulinallergie an die Lymphocyten der Blutbahn und der Gewebe gebunden sei, ließ sich von Schmid und Mitarbeitern durch die Übertragung gereinigter Lymphocytenextrakte widerlegen, dabei trat bei den Empfängertieren keine Allergie auf.

Während Chase durch intravenöse Übertragung von Zellen tuberkulöser Tiere die Ausbildung der Tuberkulinallergie bereits nach 20—36 Std. beobachtete, sahen Lawrence nach intrakutaner und Schmid nach intraperitonealer Injektion, daß die experimentell erzeugte Tuberkulinhautempfindlichkeit 3 Tage bis 3 Monate bestehen blieb und ihren Höhepunkt zwischen dem 3. und 10. Tag erreichte. Die Stärke der Reaktion hing dabei von der Menge der übertragenen Zellen und von der Stärke der Allergie des Spenders ab. Aus der Beobachtung, daß die passiv übertragene Tuberkulinallergie nicht lebenslänglich bestehen bleibt, schloß Schmid, daß es sich bei der Fähigkeit der Zellen zur Allergieübertragung nicht um eine erworbene biologische Eigenschaft handelt.

Zur experimentellen Erzeugung der Tuberkulinallergie benötigten die angeführten Autoren verhältnismäßig große Mengen von Zellmaterial. Die Gewinnung großer Mengen von Leukocyten stößt aber beim Menschen auf technische Schwierigkeiten, und es wird in der Literatur vielleicht auch aus diesem Grunde mit wenigen Ausnahmen nur über die Untersuchungen an Tieren berichtet.

Mit der *Gewinnung weißer Blutzellen* von Kindern *durch die Anwendung von Canthariden pflastern* schien sich uns eine Möglichkeit zu bieten, einen weiteren Beitrag zur Frage der passiven Tuberkulinallergieübertragung zu geben.

Gänssler, Kauffmann, Becker, Barla-Szabò und Joppich zeigten, daß das Auflegen eines Cantharidenpflasters auf die Haut einen unspezifischen Entzündungsreiz verursacht, der vom Organismus verschiedenartig beantwortet wird. Sie beobachteten, daß die Cathariden blasenentzündung der Ausdruck für die bestehende Form und Stärke der Reizbeantwortung des Organismus ist.

Da es sich in unserer Klinik im allgemeinen um akut kranke und genesende Kinder handelte, konnten wir bei entsprechender Auswahl der Kinder aus ihren Cantharidenblasen weiße Blutzellen gewinnen. Wir übertrugen diese Zellen nach ihrer unten angegebenen Verarbeitung auf gesunde Meerschweinchen. Die Möglichkeit, daß die Zellen der tuberkulösen Kinder lebende Tuberkelbakterien enthalten könnten, hielt uns davon ab, sie tuberkulinnegativen Kindern zu injizieren.

Zur *Gewinnung des Cantharidenblaseninhaltes* gingen wir in der folgenden Weise vor:

Jedes zu untersuchende Kind wurde an der Außenseite eines Unterschenkels mit einem Catharidenpflaster („Cantharoplast", 3 × 2 cm, der Firma Madaus) versehen, das nach 24 Std vorsichtig entfernt wurde. Die darunter entstandene Blase wurde durch eine Kanüle mit einer 2 cm^3-Spritze steril entleert und der so gewonnene Blaseninhalt in ein Zentrifugenröhrchen mit 2 cm^3 steriler Ringerlösung gegeben. Im allgemeinen betrug der Inhalt der Blasen 0,8—1,5 cm^3. Die Blasen der Kinder heilten nach dem Aufkleben eines Hansaplaststückchens in wenigen Tagen reizlos ab.

Untersuchungen an Gewebskulturen und an den Leukocyten Tuberkulöser und Gesunder haben gezeigt, daß das Serum Tuberkulöser die Migration von Leukocyten hemmen und eine Cytolyse herbeiführen kann (Rich and Lewis, Heilman, Feldman and Mann, Moen and Swift, Langner, Witte, Fremont-Smith and Favour u. a.).

Um eine *Beeinflussung* unserer aus Cantharidenblasen gewonnenen weißen Blutzellen *durch das gleichzeitig erhaltene Serum zu vermeiden*, wuschen wir die Zellen im weiteren Arbeitsgang mit Ringerlösung:

Die Röhrchen mit dem frisch entnommenen Cantharidenblasensediment wurden zentrifugiert. Dabei setzten sich die korpuskulären Elemente in der Spitze der Röhrchen ab und konnten nun durch zweimaliges Absaugen der überstehenden Flüssigkeit und weitere Hinzufügung von steriler Ringerlösung gewaschen werden. Nach dem letzten Absaugen fügten wir dem Sediment 1 cm³ Ringerlösung hinzu und wirbelten es mit einem sterilen Glasstäbchen auf. In einigen Röhrchen hatte sich ein kleines Fibringerinnsel gebildet, es ließ sich beim Aufwirbeln leicht um den Glasstab wickeln und aus dem Röhrchen entfernen.

Aus jedem der Röhrchen entnahmen wir nun 0,8 cm³ der Lösung und füllten sie in ein steriles Fläschchen mit eingeschliffenem Stöpsel, zusammen mit 0,2 cm³ Alttuberkulin Koch. Von der restlichen Lösung fertigten wir einen Objektträgerausstrich an.

Die Fläschchen mit dem Tuberkulin-Sedimentgemisch hielten wir darauf bei 38° im Brutschrank und verwendeten ihren Inhalt nach 12 Std für unsere Untersuchungen an Meerschweinchen.

Die Objektträgerausstriche des Cantharidenblasensedimentes vor der Zugabe von Alttuberkulin Koch und nach der zwölfstündigen Bebrütung mit Alttuberkulin färbten wir nach kurzer Fixierung in Methylalkohol 4 min mit einer May-Grünwald-Aqua dest.-Verdünnung im Verhältnis 1:1. In allen Fällen waren auf den Objektträgern reichlich Leukocyten und Lymphocyten vorhanden, ein geringer Prozentsatz von Zellen ließ sich nicht differenzieren. Nicht in allen Fällen waren eosinophile Leukocyten vorhanden. Auffällig war bei allen Ausstrichen, daß die Zellen nach der zwölfstündigen Bebrütung mit Alttuberkulin Koch viel intensiver gefärbt waren, dunkle Granula enthielten, und die Kerne der Segmentkernigen größer und dichter zusammengerückt erschienen. Eosinophile Zellen ließen sich nach der Bebrütung nicht mehr nachweisen. Da wir die Ausstriche nur anfertigten, um uns vom Vorhandensein weißer Blutzellen im Cantharidenblasensediment vor und nach der Bebrütung mit Tuberkulin zu überzeugen, sahen wir von einer genaueren Differenzierung der Zellen ab. Hierfür wäre eine exaktere Technik erforderlich gewesen.

Wir gingen bei unseren Untersuchungen von der Frage aus, ob die weißen Blutzellen aus Cantharidenblasen von Kindern fähig sind, beim gesunden, tuberkulinnegativen Meerschweinchen eine Tuberkulinhautempfindlichkeit zu erzeugen. Dabei führten wir die folgenden Untersuchungsreihen durch:

In der *ersten Reihe* verwendeten wir das Cantharidenblasensediment tuberkulinnegativer Kinder, die an den verschiedensten unspezifischen Erkrankungen litten.

Es war vor seiner Verwendung in der oben beschriebenen Weise mit Alttuberkulin Koch 12 Std bei 38° gehalten worden. Acht gesunden tuberkulinnegativen Meerschweinchen injizierten wir in die glattrasierte Bauchhaut 0,1 cm³ der Sediment-Tuberkulinmischung von je einem Kind intrakutan. Nach 24, 48, 72 und

96 Std bestimmten wir bei jedem Meerschweinchen in der üblichen Weise den mittleren Durchmesser der Infiltration an der Injektionsstelle. Nach Ablauf einer und weiter in Abständen von je einer Woche injizierten wir jedem Tier 0,1 cm³ Alttuberkulin Koch in der Verdünnung 1:5 intrakutan und beachteten das Ergebnis der Injektion nach 24, 48 und 72 Std.

Tabelle 1. *Hautreaktion in mm (mittl. Durchm.) auf Injektion von 0,1 cm³ Cantharidenblasensediment-Tuberkulinmischung (5:1) intracutan.*

Std nach der Injektion	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV	Tier V	Tier VI	Tier VII	Tier VIII
24	1	4	2	2	0	2	2	2
48	2	2	1	0	2	0	1	1
72	1	0	0	0	0	0	1	0
96	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrolle mit A. T. 1:5 intracutan nach 1 Woche								
24	0	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	0	0
72	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrolle mit A. T. 1:5 intracutan nach 2 Wochen								
24	0	0	0	1	0	1	0	0
48	0	0	0	0	0	0	0	0
72	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrolle mit A. T. 1:5 intracutan nach 3 Wochen								
24	0	0	0	0	†	0	0	0
48	0	0	0	0		0	0	0
72	0	0	0	0		0	0	0
Kontrolle mit A. T. 1:5 intracutan nach 4 Wochen								
24	1	0	†	0		0	0	0
48	0	0		0		0	0	0
72	0	0		0		0	0	0

Wie die Tabelle 1 zeigt, ließ sich bei keinem der Tiere eine Tuberkulinhautempfindlichkeit erzeugen. Die in den ersten Tagen bei allen Tieren aufgetretenen geringen Hautreaktionen, die nach 48 Std niemals den mittleren Durchmesser von 2 mm überstiegen, führten wir auf den unspezifischen Reiz zurück, der durch die Injektion artfremder Zellen entstand.

Andere Ergebnisse zeigte unsere *zweite Untersuchungsreihe*. Hierfür verwendeten wir das Cantharidenblasensediment tuberkulinpositiver, nicht tuberkulosekranker Kinder, die ebenfalls an unspezifischen Erkrankungen litten.

Auch diese Sedimente waren 12 Std mit Alttuberkulin Koch bei 38° gehalten worden. Zehn gesunden tuberkulinnegativen Tieren injizierten wir, wie in der ersten Reihe, die Sediment-Tuberkulinmischungen je eines Kindes.

Tabelle 2. *Hautreaktion in mm (mittl. Durchm.) auf Injektion von 0,1 cm³ Canthariden-blasensediment-Tuberkulinmischung (5:1) intracutan.*

Std nach der Injektion	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV	Tier V	Tier VI	Tier VII	Tier VIII	Tier IX	Tier X
24	4	3	3	1	8	15	0	4	5	6
48	4	5	6	5	11	12	6	6	5	5
72	3	4	6	6	9	10	5	6	5	5
96	2	4	5	6	8	9	3	5	4	4
120	2	6	3	4	6	5	0	2	4	3
Kontrolle mit A. T. 1:5 intracutan nach 1 Woche										
24	0	6	1	2	10	8	0	6	3	4
48	6	5	2	3	14	14	4	3	5	7
72	5	3	3	2	11	12	2	3	5	8
96	5	2	3	1	10	9	1	4	3	3
Kontrolle mit A. T. 1:5 intracutan nach 2 Wochen										
24	2	2	0	krank	15	8	0	6	3	8
48	6	4	2		11	12	3	4	6	7
72	4	2	3		9	9	2	2	5	6
96	3	1	2		3	2	0	3	2	5
Kontrolle mit A.T 1:5 intracutan nach 3 Wochen										
24	3	0	1	†	7	4	0	3	4	5
48	7	1	4		8	6	0	4	4	9
72	4	0	4		5	3	0	4	3	8
96	3	†	2		3	2	0	3	1	5
Kontrolle mit A. T. 1:5 intracutan nach 4 Wochen										
24	4		3		3	5		2	3	4
48	3		4		4	7		3	3	6
72	3		5		4	6		2	2	5
96	1		4		3	4		2	1	2
Kontrolle mit A. T. 1:5 intracutan nach 5 Wochen										
24	4		15		2	3		1	2	3
48	5		7		2	4		0	1	2
72	4		6		1	2		0	0	2
96	2		4		0	1		0	0	0
Kontrolle mit A. T. 1:5 intracutan nach 6 Wochen										
24	9		8		1	0		0	1	1
48	4		5		1	0		0	0	2
72	2		3		0	0		0	0	0
96	0		2		0	0		0	0	0
Kontrolle mit A. T. 1:5 intracutan nach 7 Wochen										
24	2		2		0				0	1
48	1		3		0				0	0
72	0		1		0				0	0
96	0		0		0				0	0

Wie die Tabelle 2 zeigt, traten bereits 24 Std nach der Injektion deutliche Hautinfiltrationen auf, die mehrere Tage bestehen blieben. Die Kontrollen mit A. T. 1:5 nach je einer Woche bewiesen, daß es sich bei diesen Reaktionen um eine experimentell erzeugte Tuberkulinhautempfindlichkeit handelte. Sie erlosch bei den Tieren zu verschiedenen Zeitpunkten, spätestens aber nach sieben Wochen wieder.

In der *dritten Untersuchungsreihe* kamen wir zu besonders auffälligen Ergebnissen. Jedem der in der Tabelle 3 aufgeführten Meerschweinchen injizierten wir an drei verschiedenen Stellen der Bauchhaut drei verschiedene Lösungen:

1. Alttuberkulin Koch, mit Ringerlösung auf das Verhältnis 1:5 verdünnt. (In der Tabelle mit „A. T." bezeichnet.)

2. Cantharidenblasensediment tuberkulinpositiver Kinder, bebrütet mit Alttuberkulin Koch. (In der Tabelle mit „+" bezeichnet.) Die Tiere I—III erhielten das Sediment tuberkulöser Kinder, die Tiere IV—VIII das Sediment tuberkulinpositiver, nicht tuberkulosekranker Kinder.

3. Cantharidenblasensediment tuberkulinnegativer Kinder, bebrütet mit Alttuberkulin Koch. (In der Tabelle mit „—" bezeichnet.)

Das Tier VIII war bereits durch eine vorausgegangene BCG-Impfung tuberkulinpositiv.

Wenn wir hier von den 24-Stundenwerten absehen, die durch eine Beantwortung unspezifischer Reize bedingt sein konnten, zeigte sich bei den Tieren nach 48 Std eine deutliche Reaktion an der Stelle, an der wir das Sediment-Tuberkulingemisch tuberkulinpositiver Kinder verwendeten. Zur gleichen Zeit, oder bis zu 48 Std später, trat eine Reaktion sowohl auf das Tuberkulin als auch auf das Sediment-Tuberkulingemisch tuberkulinnegativer Kinder auf. Bei den weiteren, nach je 24 Std durchgeführten Ablesungen, erlosch als erstes wieder die Reaktion auf das Tuberkulin, danach erst die beiden anderen Reaktionen. Von den Tieren I—III, die das Cantharidenblasensediment tuberkulöser Kinder erhalten hatten, reagierten die beiden ersten verhältnismäßig stark, während das dritte keinen Unterschied gegenüber den anderen Tieren erkennen ließ. Eine Sonderstellung nahm das tuberkuloseschutzgeimpfte Tier VIII ein.

Betrachten wir die *Ergebnisse* unserer drei Untersuchungsreihen, so können wir aus der zweiten Reihe entnehmen, daß eine passive Übertragung der Tuberkulinhautempfindlichkeit tuberkulinpositiver Kinder durch das von ihnen gewonnene Cantharidenblasensediment auf gesunde Meerschweinchen möglich ist. Die Tuberkulinallergie kann dabei bis zu 7 Wochen nach der intrakutanen Übertragung bestehen bleiben. Das von LAWRENCE u. SCHMID bis zu drei Monaten beobachtete Bestehenbleiben der pasiv übertragenen Allergie erklären wir uns dadurch, daß diese Autoren größere Mengen von Zellen übertragen, und daß, wie sie selbst betonten, die Stärke der Reaktion von der Menge der übertragenen Zellen abhängig ist.

Die Reihe 1 dagegen zeigte uns, daß die Zellen tuberkulinnegativer Kinder, auch wenn sie 12 Std mit Alttuberkulin Koch bei 38° gehalten

Tabelle 3. *Hautreaktion in mm (mittl. Durchm.) auf intracutane Injektion von 0,1 cm³ der Mischungen* (siehe Text).

Tag nach d. Injektion	Tier I			Tier II			Tier III			Tier IV			Tier V			Tier VI			Tier VII			Tier VIII		
	AT	+	—	AT	+	—	AT	+	—	AT	+	—	AT	+	—	AT	+	—	AT	+	—	AT	+	—
1.	0	11	0	0	7	4	0	6	5	1	5	3	0	2	3	3	6	4	0	5	0	5	6	1
2.	0	8	0	0	6	2	0	5	2	0	6	4	0	6	4	2	5	5	2	5	4	12	8	3
3.	0	8	0	0	4	0	0	6	0	2	4	4	0	4	2	2	4	4	2	5	3	11	10	6
4.	2	9	4	0	4	3	0	5	5	3	5	4	2	5	4	2	5	3	1	5	3	15	9	6
5.	2	7	4	2	5	2	0	5	3	2	4	5	2	4	3	2	5	5	1	5	3	12	7	6
6.	2	4	6	1	4	1	2	4	3	2	3	4	1	4	2	2	4	5	1	5	2	8	6	7
7.	1	6	4	0	5	3	1	4	3	1	3	4	0	5	2	2	4	4	1	4	2	7	6	8
8.	0	6	3	0	5	2	1	3	4	1	3	4	0	3	2	3	3	4	1	3	2	9	6	7
9.	0	6	3	0	5	2	0	3	2	0	2	3	0	3	2	2	3	4	0	4	2	8	6	7
10.	0	5	1	0	4	2	0	3	0	0	2	3	0	3	1	1	2	2	0	3	2	7	6	5
11.	0	5	0	0	4	2	0	3	0	0	2	3	0	3	0	0	2	2	0	3	2	7	5	3
12.	0	5	0	0	4	1	0	2	0	0	2	3	0	3	0	0	1	2	0	2	2	7	5	3
	Neuinj. AT 1:5																							
13.	19	4	2	12	3	2	0	2	0	0	2	3	0	3	0	0	0	1	0	2	1	6	4	3
14.	7	5	0	4	4	1	0	2	0	0	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	6	4	3
15.	6	6	0	3	4	1	0	2	0	0	2	1	0	2	0							4	3	0
16.	5	5	0	4	4	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0							4	3	0
17.	5	4	0	4	4	0	0	1	0	0	0	0										4	3	0
18.	5	2	0	3	2	0	0	0	0													4	3	0
19.	4	1	0	2	1	0																4	3	0
20.	3	1	0	2	1	0																3	2	0
21.	3	0	0	1	0	0																3	2	0
22.	0	0	0	0	0	0																2	1	0
23.	Neuinj. AT 1:5																					2	1	0
24.	2	0	0	2	0	0																0	0	0
25.	3	0	0	2	0	0																		
26.	2	0	0	1	0	0																		
	Neuinj AT 1:5																							
27.	1	0	0	1	0	0																		
28.	2	0	0	1	0	0																		
29.	3	0	0	1	0	0																		
30.	1	0	0	0	0	0																		
31.	1	0	0																					
32.	0	0	0																					

wurden, bei gesunden Meerschweinchen nicht zum Auftreten einer Tuberkulinhautempfindlichkeit führen, also zur Komplettierung des Haptens Tuberkulin zum Antigen nicht fähig sind.

In der dritten Reihe trat die Tuberkulinhautempfindlichkeit an der Stelle der injizierten Zellen tuberkulinpositiver Kinder wie erwartet auf.

Gleichzeitig oder wenig später trat jedoch eine Reaktion auf, sowohl an der Stelle der intracutanen Tuberkulinprobe als auch dort, wo wir die Zellen tuberkulinnegativer Kinder nach Bebrütung mit Alttuberkulin Koch injiziert hatten. Dabei blieb die Reaktion auf die Tuberkulininjektion 6—10 Tage bestehen, die Reaktion auf die Injektion der Sediment-Tuberkulinmischung dagegen bis zu 15 Tagen. Dies erscheint uns beachtenswert, weil ja beide Injektionen mit der gleichen Menge Alttuberkulin durchgeführt wurden (Verdünnung 1:5). Eine Erklärung hierfür möchten wir darin sehen, daß die Zellen aus den Cantharidenblasen tuberkulinnegativer Kinder bei der Bebrütung das Tuberkulin an sich binden und erst langsam — vermutlich bei ihrem Abbau — wieder abgeben, während das nicht cellulär fixierte Tuberkulin schneller wieder resorbiert oder abgebaut wird.

Wenn sich auch aus einem einzelnen Fall keine bindenden Schlüsse ziehen lassen, so möchten wir doch auf unsere Beobachtung bei dem Tier VIII (Tabelle 3) hinweisen. Dieses Tier war bereits durch eine vorausgegangene BCG-Impfung tuberkulinpositiv. Es reagierte auf die Injektion von Tuberkulin und von Tuberkulin-Zellgemisch tuberkulinpositiver Kinder mit drei Wochen meßbaren Hautinfiltrationen. Die Reaktion auf die Injektion von Zellen tuberkulinnegativer Kinder, mit Tuberkulin bebrütet, war dagegen nur 14 Tage meßbar und schwächer als die beiden anderen Reaktionen. Auf Grund dieser Beobachtung möchten wir vermuten, daß das Tuberkulin nicht nur an die tuberkulinnegativen Zellen fixiert wird, sondern daß zwischen beiden eine intensivere Reaktion vorgeht. Daß das cellulär gebundene Tuberkulin schließlich ebenfalls völlig verschwindet, zeigen uns die Untersuchungen bei den Tieren I und II, bei denen nach Wiederholung der Tuberkulininjektion an der Stelle der tuberkulinnegativen Zellen nach kurzem Aufflammen keine Hautreaktion mehr auftrat.

Obwohl die mittleren Durchmesser der erzielten Hautreaktionen verhältnismäßig klein waren, lassen sie sich doch im Vergleich mit den unspezifischen Reaktionen unserer ersten Untersuchungsreihe als deutlich positiv bezeichnen.

Schließlich sei erwähnt, daß wir bei zwei nicht in unseren Untersuchungsreihen aufgeführten Tieren eine histologische Untersuchung durchführten. Hierzu exzidierten wir die noch infiltrierte Bauchhaut an der Stelle, an der wir den Tieren acht Tage vorher das Cantharidenblasensediment tuberkulinpositiver Kinder, mit Tuberkulin bebrütet, injiziert hatten. Ein spezifisches Gewebe fand sich bei diesen Untersuchungen nicht.

Zusammenfassung.

In zwei Untersuchungsreihen wird über die Möglichkeit einer experimentellen Übertragung der Tuberkulinhautempfindlichkeit von Kindern

auf Meerschweinchen durch gewaschenes Cantharidenblasensediment berichtet. Das Sediment wurde vor der Übertragung 12 Std mit Alttuberkulin Koch in der Verdünnung 5:1 bei 38° gehalten.

Das in gleicher Weise verarbeitete Cantharidenblasensediment tuberkulinnegativer Kinder übertrug die Tuberkulinhautempfindlichkeit nicht.

An Hand einer dritten Untersuchungsreihe wird die Möglichkeit einer cellulären Fixierung des Tuberkulins an das Chantharidenblasensediment tuberkulinnegativer Kinder besprochen.

Literatur.

Bail, O.: Z. Immun. forsch. I. Orig. **4**, 470 (1910); **12**, 451 (1912). — Barla-Szabò, E.: Mschr. Kinderheilk. **60**, 282 (1934). Zit. n. Joppich. — Becker, H.: Z. exper. Med. **71**, 621 (1930). — Münch. med. Wschr. **1934**, 1487. Zit. n. Joppich. — Bessau, G.: Klin. Wschr. **1925**, 337 u. 385. — Chase, M. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **59**, 134, 688 (1945). Zit. n. Schmid. — Cummings, M., M. Hoyt and R. Gottshall: Publ. Health Rep. (W) **62**, 994 (1947). — Fremont-Smith, M., and C. B. Favour: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **67**, 502 (1948). — Gänssler: Münch med. Wschr. **1922**, 263. — Heilmann, D. H., W. H. Feldman and F. C. Mann: Amer. Rev. Tbc. **50**, 344 (1944). — Helmholz, H. F.: Z. Immun.forsch. Bd. 3 Nr. 4. — Joppich, G.: J. Kinderheilk. **99**, 1 (1937). — Kauffmann, F.: Krankheitsforschung **2**, 372 (1926). — Keller, W.: Beitr. Klin. Tbk. **106**, 185 (1951). — Keller, W., u. W. Dölter: Z. Immun.forsch. **52**, 1 (1927); Beitr. Klin. Tbk **69**, 444 (1928). — Kirchheimer, W. F., u. R. S. Weiser: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **66**, 166 (1947); **68**, 407 (1948). — Langner, K.: Klin. Wschr. **1950**, 177; **1952**, 343. — Lawrence, H. Sh.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **71**, 516 (1949). — Metaxas, M. A., u. M. Metaxas-Bühler: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **69**, 163 (1948). — Moen, I., and H. Swift: J. of Exper. Med. **64**, 339, 355, 943 (1936). — Moro, E., u. W. Keller: Dtsch. med. Wschr. **1925**, I, 1015. — Onaka, M.: Z. Immun.forsch. **7**, 705 (1910) I. Orig. — Rich, A. R., u. M. Lewis: Proc. Soc. Exper Biol. a. Med. **25**, 596 (1927/28) Bull. Johns Hopkins Hosp. **50**, 115 (1932). — Schmid, F.: Beitr. Klin. Tbk. **105**, 397 (1951); Z. Kinderheilk. **70**, 459 (1952); **71**, 154 (1952). — Schmid, F., H. Essler u. W. Hagge: Beitr. Klin. Tbk. **108**, 237 (1953). — Spronck, C. H. H.: Med. Klin. **1923**, 1124. — Stavitsky, A. B.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **67**, 225 (1948). — Witte, S.: Beitr. Klin. Tbk. **104**, 252 (1950).

Dr. Hildburg Schlange, Freiburg i. Br., Beethovenstraße 29.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 48—57 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. J. Ströder).

Untersuchungen zur Heinzkörperbildung in Neugeborenenerythrocyten*.

III. Mitteilung.

Zur Aktivität der Katalase im Neugeborenenblut.

Von

W. Künzer, E. Schütz und E. Ambs.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 3. November 1954.)

Bekanntlich ist die Neugeborenenperiode durch zahlreiche physiologische und pathophysiologische Eigentümlichkeiten ausgezeichnet. Hierzu gehört — wie sich erst in den letzten Jahren herausgestellt hat — ein Phänomen, das die *spontane Heinz*körperbildung (HK-Bildung) in Neugeborenenerythrocyten genannt worden ist. Schweizer Autoren haben diese Bezeichnung gewählt, um klar zum Ausdruck zu bringen, daß diese Erscheinung nichts mit den bekannten, durch Medikamente und Gewerbestoffe toxisch bedingten *Heinz*körpern zu tun hat[6, 31].

Die spontane HK-Bildung wird relativ häufig beobachtet. In den Untersuchungen, die Willi u. Hartmeier durchführten, wiesen 502 von 1251 *Neugeborenen* spontan HK im Blut auf[31]. *Frühgeburten* zeigten eine besondere Neigung zur HK-Bildung und erkrankten gelegentlich zugleich an schweren hämolytischen Anämien, worüber Gasser berichtet hat[7]. Bei *Erwachsenen* treten hingegen HK spontan nur ausnahmsweise auf und zwar lediglich als mehr oder weniger harmlose Begleiterscheinung schwerer Blutkrankheiten, nicht primär, wie beim Neugeborenen.

Die Genese der spontanen HK-Bildung ist nur ungenügend geklärt. Ganz allgemein weiß man über die Entstehung der HK, daß eine direkte oder indirekte *Oxydation der Eiweißkomponente* des Hämoglobins die entscheidende Rolle spielt[10]. Jedoch ist über das Vorkommen einer speziellen oxydativen Noxe im Neugeborenenblut nichts bekannt. Es bedeutete daher einen wichtigen Fortschritt, als uns experimentell der Nachweis gelang, daß die *besondere Struktur der Neugeborenenerythrocyten* die Wirkung tiefgreifender oxydativer Noxen auf den Blutfarbstoff begünstigt[17]. Blutgiften (Kaliumchlorat, p-Aminophenol, Dinitroglykoll) gegenüber, besitzt der Blutfarbstoff im Neugeborenenerythrocyten eine deutlich

* Die Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

höhere Empfindlichkeit, als der Blutfarbstoff, der in der roten Zelle des Erwachsenen eingeschlossen ist. Es lassen sich daher HK im Neugeborenenerythrocyten bedeutend leichter erzeugen, als im Erwachsenenerythrocyten. Da man folgern kann, daß in der Neugeborenenzelle auch die zellbiologischen (oxydativen) Kräfte dem Blutfarbstoff gegenüber eine erhöhte Wirksamkeit besitzen, sind hier für das spontane Auftreten von *Heinz*körpern offenbar die Voraussetzungen gegeben.

Bei dieser Betrachtungsweise darf allerdings nicht unerwähnt bleiben, daß die HK nicht ausschließlich Hb-Abbauprodukte sind. Vielmehr ist bekannt, daß die HK Lipoide enthalten[8]. Außerdem weiß man aus elektronenoptischen Beobachtungen, daß die HK in der *Peripherie* der Zelle entstehen*, wobei allem Anschein nach Bestandteile der Membran in die HK einbezogen werden[13]. Es ist demnach die Bildung der HK mit der Läsion einer ganzen Reihe von Zellbestandteilen verknüpft.

Diese Feststellung berührt aber die Tatsache nicht, daß die Blutfarbstoffdenaturierung durch *oxydative* Noxen ein Angelproblem der HK-Bildung in der roten Zelle ist. Wenn also HK im Neugeborenenerythrocyten leichter als im Erwachsenenerythrocyten entstehen, so hat unser Augenmerk in erster Linie zwei Fragen zu gelten: 1. ob der Blutfarbstoff des Neugeborenen, das fetale Hb, oxydativen Kräften gegenüber anfälliger ist, als der Blutfarbstoff des Erwachsenen, das bleibende Hb und 2. ob die Zellschutzeinrichtungen, die den Blutfarbstoff vor oxydativen Kräften zu schützen haben, in der Neugeborenenzelle schlechter funktionieren, als in der Erwachsenenzelle.

Auf Grund dieser Überlegungen haben wir in vorangehenden Untersuchungen das fetale Oxy-Hb und das bleibende Oxy-Hb in bezug auf die Chloratresistenz geprüft[19]. Hier haben wir es uns als Aufgabe gestellt, die *Katalaseaktivität* im Neugeborenenblut zu untersuchen. Bekanntlich kommt der Katalase, die *als Oxydationsschutzferment des Hämoglobins fungiert[4], bei der Verhütung der HK-Bildung eine ganz besondere Bedeutung zu.*

So hat sich herausgestellt, daß es in vitro ohne weiteres gelingt, HK mittels toxischer Substanzen zu erzeugen, welche die Katalase *hemmen*. Schon die Untersuchungen von Seide[25] unter Heubner[10] hatten dies für p-Aminophenol gezeigt. Später kam der Nachweis für Anilin, Phenylhydrazin, Nitrobenzol u. a. hinzu[26]. Und soeben haben Brenner u. Allison mitgeteilt, daß Natriumacid und 2,4 Dichlorphenol — ausgesprochene Inhibitoren der Katalase — HK schon in sehr niedrigen Konzentrationen bilden[5]. Dabei ist es sehr unwahrscheinlich, daß diese Stoffe das Hb in direkter Angriffsweise schädigen.

Es soll allerdings nicht übersehen werden, daß nicht alle Autoren die Katalase als spezifischen Blutschutz vor toxischer Wirkung zelleigenen H_2O_2 anerkennen. Theorell[30] und englische Autoren[14] sehen in der Katalase einen Oxydationsüberträger, ein peroxydatisches Ferment. Es sprechen jedoch für die „Schutztheorie" eine solche Fülle von experimentell gesicherten Tatsachen, daß die weitaus überwiegende Mehrzahl der Autoren für sie eintritt[20].

* Wir bevorzugen deshalb die Bezeichnung HK und sprechen nicht von Innenkörpern, was sonst vielfach üblich ist.

Nachfolgend geben wir Gang und Ergebnisse unserer Untersuchungen wieder. Wir haben die Katalaseaktivität in den roten Zellen des Neugeborenen, Säuglings und Kleinkindes bestimmt und diese mit der Katalaseaktivität im Erwachsenenerythrocyten verglichen. Die bisherigen Angaben über die Wirksamkeit dieses Fermentes im jüngsten Lebensalter sind spärlich, widerspruchsvoll und zum Teil methodisch unzureichend (Schütz[24]).

Methodik.

Die Katalase des menschlichen Blutes wurde im Laufe der Jahre zahlreichen Aktivitätsbestimmungen unterworfen. Die dabei hauptsächlich verwendeten Methoden (1. die Messung des durch die Enzymwirkung freigesetzten Sauerstoffes und 2. die Titration des noch im Ansatz vorhandenen Wasserstoffperoxydes mittels Jodometrie oder Permanganometrie) haben Fehlerquellen, so daß wir uns um die Entwicklung eines besseren Verfahrens bemühten. Angeregt durch die Arbeiten von Molland[21], sowie Aussen[2] über die Bestimmung der bakteriellen Katalase, bedienten wir uns des *Polarographen* zur Untersuchung der Katalaseaktivität des kindlichen Blutes.

Die Polarographie wurde 1925 von Heyrovsky in die analytische Chemie eingeführt. Heute stellt sie eine gebräuchliche Arbeitsmethode zur Bestimmung elektrochemisch an einer Quecksilberkathode reduzierbarer Substanzen dar[11]. Nach Art und Konzentration des zu bestimmenden Stoffes entstehen im Polarographen Kurven, die einer qualitativen und quantitativen Auswertung von *höchster Genauigkeit* zugängig sind. Die Polarographie läßt die Fehler obengenannter Methoden vermeiden. Sie ist vollkommen objektiv und gibt grundsätzlich die Möglichkeit, die wahren H_2O_2-Abbaugrößen und die Menge des freiwerdenden Sauerstoffes nebeneinander in einem Arbeitsgang zu bestimmen.

Zur näheren Orientierung beschreiben wir im folgenden die Einzelheiten des Untersuchungsganges, den wir ausgearbeitet und zur polarographischen Aktivitätsbestimmung der Katalase im menschlichen Blut verwendet haben. Hingegen verzichten wir auf eine Diskussion unserer Methode, weil dies einen zu großen Seitenraum beanspruchen würde. Diesbezügliche Unterlagen sind obendrein an anderer Stelle ausführlich wiedergegeben worden[24].

Die Untersuchungen fanden an Nabelvenenblut und Fingerbeerenblut gesunder Kinder (bis zu 1½ Jahren) und Erwachsener (Frauen und Männern) statt. Die benutzte Blutmenge, 20 mm^3, wurde mit einer exakt geeichten Pipette stets vormittags entnommen, in ein Röhrchen, das 1,0 cm^3 0,9%ige Kochsalzlösung enthielt, eingeblasen und anschließend sofort in einem doppelwandigen, mit Eis beschickten Gefäß kurzfristig aufbewahrt. Die Ermittlung des Hb-Gehaltes der Blutprobe erfolgte stufenphotometrisch über Cyanhämiglobin[3]. — Die Konzentration des Testsubstrates von 0,6‰ H_2O_2 wurde täglich neu eingestellt. Dies geschah durch Verwendung von analysenreinem Perhydrol (Merck) auf Grund mehrerer jodometrischer Titrationen (kleine Schwankungen wurden durch die Eichkurve ausgeschlossen s. u.). In dieser Verdünnung waren stets 10 Hundertteile eines $^1/_{150}$ m Sörensenpuffer vom pH 6,8 enthalten (Kontrolle mittels Ultra-Ionometer der Firma Lautenschläger, München). — Die Grundlösung zur polarographischen Bestimmung wurde aus $^1/_{10}$ m NaCl-Lösung (Zersetzungsspannung —2,2 Volt) unter Zusatz von 15 Hundertteilen einer 1%igen Aufschwemmung von trockener Tylose für polarographische Zwecke (Firma Leybold, Köln) bereitet. — Nach Erledigung der notwendigen Vorarbeiten wurde die Blutprobe aus dem Eisgefäß in eine genau bemessene Menge Aqua dest. eingebracht, die in einem Eisbad vorbereitet war, so daß die Hb-Kon-

BOSTON MEDICAL
★ MAR 5 1963 ★

zentration des Hämolysates stets 0,00625 g/100 cm³ betrug*. Genau nach einer Minute mußte 1,0 cm³ des Hämolysates in das ebenfalls im Eisbad stehende mit 10,0 cm³ gepufferter $0{,}6^0/_{00}$-iger H_2O_2-Lösung beschickte Reaktionsgefäß eingegeben werden. In Abständen von 2, 10, 20, 30 min wurden dann jeweils 2,0 cm³ der Reaktionslösung entnommen, in die bereitstehende Grundlösung pipettiert, gut durchgeschüttelt und polarographisch bestimmt. Verwendung fand der große Polarograph Modell 35a der Firma Leybold, Köln**. Bei seiner Einstellung wurden folgende Werte gewählt: 4 Volt Meßspannung, Empfindlichkeit E = $^1/_{600}$, Elektrodentropfgeschwindigkeit — 3 sec. Die Raumtemperatur war mit 21 bis 22°C annähernd konstant. Unter Verwendung der sog. „Schnappschußmethode" wurden für die Reihenuntersuchungen die interessierenden Bereiche von 0,0 bis —0,6 und von -1,6 bis —2,0 Volt aufgenommen. — Täglich wurde ein Eichpolarogramm bei analogen Versuchsbedingungen geschrieben. Dabei mußte das fehlende Blutquantum in der „Reaktionslösung" durch Zusatz von 1,0 cm³ Aqua dest. berücksichtigt und aus ihr durch Entnahme von 2,0, 1,5, 1,0 und 0,5 cm³ eine Verdünnungsreihe genau linear abfallender Konzentration hergestellt werden. Ein Ausgleich zu 2,0 cm³ erfolgte nochmals mit Aqua dest.

Die nach obiger Methode durchgeführten Untersuchungen lieferten nun polarographische Kurven, welche es gestatteten, die gesuchten H_2O_2-Konzentrationen im Katalase-Substrat-Gemisch zu bestimmten Zeitpunkten zu berechnen. Dabei wurden die für bestimmte Zeitintervalle ermittelten Stufenhöhen unter Abzug der doppelten O_2-Stufe (sog. korrigierte Methode) genau abgemessen und im Eichdiagramm der ihnen entsprechende Promille-Wert zugeordnet. Als Beispiel für die polarographisch gemessenen Werte des H_2O_2-Abbaues seien in Tabelle 1 die Ergebnisse der Untersuchungen von 10 Männern angeführt.

Trägt man nun die für die einzelnen Zeitpunkte ermittelten Restmengen des Wasserstoffperoxydes in Promille in einem Schaubild gegen die Zeit auf, so ergeben sich monoton fallende Kurven (Abb. 1). Ein solches Bild entspricht den *Kurven logarithmischer Funktion*, wie sie bei

* Es sei darauf hingewiesen, daß die Konzentration der Katalase in den verschiedenen Blutproben gleich sein muß, damit Aussagen über die Aktivität des Fermentes möglich sind. Bei unseren Bestimmungen wurde die Hb-Konzentration der Verdünnung der Ansätze zugrunde gelegt, wodurch alle Spaltansätze das gleiche Hb und das ihnen entsprechende Fermentquantum enthielten. Ähnlich wie wir sind auch Jones u. McCance vorgegangen[12]. Hingegen ist die vielfach übliche Bezugnahme auf die Anzahl der Erythrocyten pro Volumeneinheit (Kataloseindex) nicht glücklich, weil die Beladung der roten Blutzellen mit Hb und dementsprechend mit Katalase sehr unterschiedlich sein kann. Erst recht ist es natürlich unzweckmäßig, die Katalasekonzentration einfach auf die Volumeneinheit des nativen Blutes zu beziehen (Katalasezahl). So ist es beispielsweise zu erklären, daß gelegentlich beim ausgetragenen Neugeborenen eine größere Katalaseaktivität als bei der Mutter gefunden worden ist[1]. Auch sind alle Ergebnisse mit Skepsis zu betrachten, bei denen eine gesteigerte Katalaseaktivität auf hohen Bergen, im Embryonalblut oder als Signum mali ominis bei der Perniciosa gefunden wurde[27, 28].

** Herrn Prof. Dr. G. Fischer, Vorstand des Chemischen Institutes der Universität Würzburg, danken wir verbindlichst dafür, daß wir die Untersuchungen mit dem Gerät seines Institutes durchführen konnten.

vielen biologischen Abbauprozessen zu finden sind. Durch Umzeichnen auf ein einfach logarithmisches Koordinatensystem ist es möglich, sie in

Tabelle 1. *H_2O_2-Konzentrationen zu bestimmten Reaktionszeitpunkten.*

Geschl.	Zahl	Hb %	Ausgw. ‰	2′ ‰	10′ ‰	20′ ‰	30′ ‰
männl.	1	87	0,60	0,47	0,23	0,10	0,05
„	2	93	„	0,45	0,21	0,09	0,04
„	3	91	„	0,46	0,22	0,08	0,02
„	4	105	„	0,44	0,23	0,17	0,07
„	5	90	„	0,40	0,17	0,09	0,04
„	6	94	„	0,49	0,21	0,12	0,05
„	7	95	„	0,48	0,24	0,13	0,06
„	8	105	„	0,49	0,27	0,14	0,05
„	9	101	„	0,50	0,29	0,17	0,09
„	10	110	„	0,48	0,24	0,12	0,06
Mittelwert		97,6		0,466	0,231	0,116	0,049
Standardabweichung				±0,0141	±0,0065	±0,0081	±0,0042
Standardabweichung in %				±3,0	±2,8	±7,0	±8,6

eine Gerade zu überführen. Damit ist aber die Gleichmäßigkeit des Reaktionsablaufes charakterisiert. Der Ansatz einer pseudomonomolekularen Reaktion für unsere Versuche ist insofern gerechtfertigt, als die Reaktionskonstanten der einzelnen Meßpunkte, zu errechnen nach $k = \frac{1}{t} \cdot \log \frac{Co}{Ct}$, (nahezu) auf einer der Abszisse parallel laufende Geraden liegen, was die *Zeitunabhängigkeit* der Reaktion unter Beweis stellt. Das Maß für die

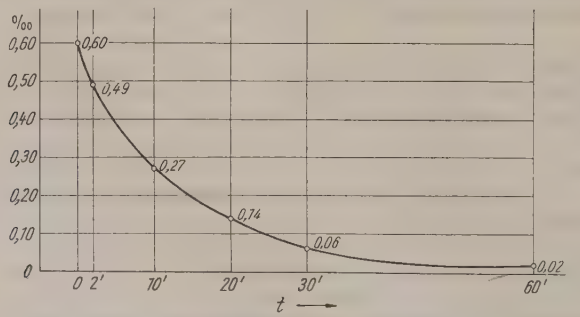


Abb. 1. Konzentration-Zeit-Diagramm des enzymatischen Substratabbaues.

Katalaseaktivität aber ist in der Größe der Reaktionskonstanten des Zeitpunktes Null gegeben. Man errechnet darum die k-Werte für die verschiedenen Meßpunkte durch Einsetzen der zugehörigen, gefundenen H_2O_2-Konzentrationen in die Formel, wobei für 4 Zeitpunkte der Durchschnitt aus jeweils 10 solchen Einzelbestimmungen genommen wurde.

Durch Auftragung der erhaltenen Werte im Zeit-Konstanten-Diagramm und Extrapolation nach t_0 ergibt sich die Größe der *Reaktionskonstanten*.

Ergebnisse.

In Tabelle 2 wurden die Ergebnisse der Katalaseaktivitätsbestimmungen an je 20 gesunden *Frauen und Männern* kurz zusammengestellt. Die Untersuchung Erwachsener war deshalb notwendig, um einen Normwert

Tabelle 2. *Katalaseaktivitätswert von Männern und Frauen (Normwert).*

Geschl.	Zahl	Hb	Reaktionskonstanten 2′	10′	20′	30′	Mittel	Bezug %	Untersch. %	Diff.
Männl.	20	102	0,0569	0,0421	0,0363	0,0359	0,0514	97,9	—2,1	
Weibl.	20	72	0,0586	0,0434	0,0372	0,0345	0,0537	102,2	+2,2	4,3%
Mittel	40	87	0,0577	0,0427	0,0367	0,0352	0,0525	100,0	±0,0	

Tabelle 3. *Kindliche Katalaseaktivität in Abhängigkeit vom Lebensalter.*

Alter i. Wochen	Zahl	Hb	Reaktionskonstanten 2′	10′	20′	30′	Mittel	Bezug %	Unterschied %	
Nabelschnurblut	10	93,5	0,0341	0,0290	0,0249	0,0241	0,0325	61,9	—38,1	I. Tr.
4— 7	10	81,5	0,0377	0,0361	0,0310	0,0279	0,0387	73,7	—26,3	—32,8
9—11	10	64,8	0,0359	0,0316	0,0298	0,0276	0,0349	66,4	—33,6	
12—14	10	66,9	0,0414	0,0361	0,0323	0,0293	0,0408	77,7	—22,3	II. Tr.
15—18	10	72,8	0,0432	0,0374	0,0333	0,0301	0,0423	80,5	—19,5	—20,9
19—27	10	73,4	0,0502	0,0418	0,0382	0,0345	0,0484	92,1	— 7,9	III. und
28—40	10	70,9	0,0569	0,0472	0,0460	0,0438	0,0538	102,4	+ 2,4	IV. Tr.
41—68	10	69,8	0,0502	0,0428	0,0395	0,0356	0,0489	93,1	— 6,9	— 4,1

aufstellen zu können, der einen bequemen Vergleich der Fermentwirksamkeit in den verschiedenen Blutproben ermöglicht. Dabei errechnet sich die Reaktionskonstante bei den Frauen zu 0,0537, bei den Männern zu 0,0514. Ein wesentlicher Unterschied läßt sich also bei dieser Versuchsanordnung zwischen Frauenwert und Männerwert nicht erkennen. Wir haben daher die mittlere Reaktionskonstante aus diesen Werten mit 0,0525 errechnet und können diesen Durchschnittswert als Bezugsquelle benutzen, um die Resultate der Katalaseaktivitätsbestimmungen bei *Kindern* zu werten. Tabelle 3 gibt die notwendigen Unterlagen wieder.

Insgesamt wurden 80 gesunde Säuglinge (Kleinkinder) untersucht und zwar 10 Neugeborene (Nabelschnurblut), 10 Säuglinge der 4.—7. Lebenswoche, 10 Säuglinge der 9.—11. Woche, 10 Säuglinge der 12.—14. Woche, 10 Säuglinge der 15.—18. Woche, 10 Säuglinge der 19.—27. Woche, 10 Säuglinge der 28.—40. Woche und 10 Kinder der 41.—68. Woche. Für die Tabelle wurden die Einzelwerte zu einem Durchschnittswert zusammengefaßt. Dieser basiert also auf je 10 Bestimmungen bei Kindern der gleichen Altersklassen, wobei innerhalb der einzelnen Gruppen ein

zahlenmäßig gleicher Anteil von männlichen und weiblichen Säuglingen vertreten war. Außerdem wurden die Durchschnittswerte der kindlichen Katalaseaktivität für das 1. Trimenon, das 2. Trimenon und das 2. Lebenshalbjahr aus den Einzelbestimmungen errechnet. Diese Resultate sind also das Ergebnis von je 30 bzw. 20 Einzelbestimmungen, die untereinander in den betreffenden Altersklassen nicht mehr als um etwa $\pm$ 5 bis $\pm$ 8% differieren.

Es ergibt sich, daß *im Vergleich mit der Kataloseaktivität des Erwachsenenblutes die Fermentaktivität im Säuglingsblut mehr oder weniger stark vermindert ist. Am stärksten herabgesetzt ist die Kataloseaktivität im Nabelschnurblut. Sie steigt dann im Laufe der ersten Lebenswochen langsam an und erreicht im 5. bis 6. Lebensmonat etwa Erwachsenenwerte**.

Tabelle 4. *Kataloseaktivität bei Kindern mit und ohne Infekt.*

	Zahl	Hb	Reaktionskonstanten 2′	10′	20′	30′	Mittel	Bezug %	Diff. %
Infekt	10	69,5	0,0414	0,0392	0,0374	0,0337	0,0420	80,0	2,3
Frei	10	76,4	0,0432	0,0394	0,0364	0,0328	0,0432	82,3	

Tabelle 5. *Kataloseaktivität männlicher und weiblicher Säuglinge.*

Geschl.	Zahl	Hb	Reaktionskonstanten 2′	10′	20′	30′	Mittel	Bezug	Diff. %
Männl.	25	70,7	0,0432	0,0424	0,0344	0,0304	0,0454	86,4	3,8
Weibl.	25	69,3	0,0484	0,0424	0,0386	0,0351	0,0474	90,2	

Um die Bedeutung dieser Differenzen besser beurteilen zu können und Fehlschlüsse zu vermeiden, haben wir die Abhängigkeit der kindlichen Kataloseaktivität von *Infekten* und vom *Geschlecht* zusätzlich untersucht. Tabellen 4 und 5 veranschaulichen die Ergebnisse. Dabei erweist sich die Fermentwirkung bei der Gruppe ohne Infekt nur unwesentlich höher als bei der Gruppe mit Infekten. Ein Geschlechtsunterschied ist ebenfalls nicht besonders stark ausgeprägt. Immerhin kommt hier eine Differenz von 3,8% zum Ausdruck, wobei die Katalase der Mädchen — wie die der Frauen — die höhere Leistungsfähigkeit zeigt.

Diskussion.

Veranlassung zu den vorstehenden Untersuchungen gab die Feststellung, daß HK im Neugeborenenblut relativ häufig spontan auftreten. Es lag deshalb nahe, danach zu fahnden, ob die innerstrukturellen Besonderheiten der roten Neugeborenenzellen für dieses interessante Phänomen mit verantwortlich zu machen sind[18]. Tatsächlich gelang der Nachweis, daß die *Eigenschaften der Neugeborenenerythrocyten die Wirkung von*

* Grundsätzlich besteht dabei die Möglichkeit, daß 1. die Konzentration der Katalase verringert ist, 2. die enzymatische Kraft der Katalase geschwächt ist und 3. eine andere Kataloseart vorliegt.

tiefgreifenden oxydativen Noxen begünstigt. HK lassen sich in Nabelschnurerythrocyten (durch Kaliumchlorat, p-Aminophenol, Dinitroglykoll) wesentlich rascher erzeugen, als im Erwachsenenenerythrocyten[17].

Zur weiteren Klärung dieser Verhältnisse liefern die Ergebnisse unserer Katalaseaktivitätsbestimmungen im Säuglingsblut einen wichtigen Beitrag. Die ermittelten Werte zeigen nämlich, daß *im Blut des Neugeborenen die Katalaseaktivität um ca. 40% gegenüber dem Erwachsenenblut vermindert ist.* Genauer gesagt liegen die Werte für das 1. Trimenon um 32,8% und für das Nabelschnurblut um 38,1% unter dem Erwachsenenniveau. Im 2. Trimenon kommt es hingegen zu einem ziemlich raschen Anstieg der Aktivitätswerte, die im 5. bis 6. Lebensmonat bereits Erwachsenenhöhe erreichen. Nach allem, was wir über die Funktion der Katalase und ihre Rolle als „Hämoglobin-Schutz" wissen, kann aber die erhebliche Aktivitätsminderung, die in der ersten Lebenszeit vorhanden ist, für die roten Zellen des jungen Kindes nicht belanglos sein. Vielmehr ist anzunehmen, daß sie mit der Neigung der Neugeborenenerythrocyten zur HK-Bildung in ursächlichem Zusammenhang steht. Insbesondere sind die bereits angeführten Untersuchungen von Seide[25, 26], sowie Brenner u. Allison[5] dazu geeignet, *die Bedeutung einer Aktivitätsminderung der Katalase für die HK-Entstehung im Erythrocyten herauszustellen.*

Naturgemäß soll damit nicht bestritten werden, daß auch noch andere Besonderheiten der Neugeborenenerythrocyten an der Schaffung von Vorbedingungen für das erleichterte Auftreten von HK beteiligt sein können. Beispielsweise ist daran zu denken, daß Eigenschaften des fetalen Hämoglobins oder der Gerüsteiweißstoffe der roten Zelle für die HK-Bildung im Neugeborenenblut förderlich sind. Bisher konnten wir allerdings für diese Vermutungen noch keine experimentell gesicherten An haltspunkte finden. Weitere Untersuchungen sind jedoch im Gange.

Nicht berührt durch unsere Untersuchungen wird die Frage, ob auch *extrakorpuskuläre Faktoren* Einfluß auf die HK-Bildung im Neugeborenenblut nehmen. Daß derartige Einwirkungsmöglichkeiten bestehen könnten, legen Beobachtungen nahe, denen zufolge die spontane HK-Bildung häufig mit Hypofunktion (Dysfunktion) der *Milz* kombiniert vorkommt[6, 23]. Insbesondere fanden Willi u. Hartmeir[31] eine ausgeprägte Hypoplasie dieses Organes bei allen verstorbenen Neugeborenen vor, die spontan HK im Blut aufgezeigt hatten. Es liegt daher nahe, eine Unterentwicklung der Milz für das Phänomen der spontanen HK-Bildung beim Neugeborenen mit verantwortlich zu machen. Dabei wäre in erster Linie daran zu denken, daß die anderenorts entstandenen Gebilde nicht (genügend) aus dem Kreislauf eliminiert würden. Andererseits wäre es

aber auch denkbar, daß die Abgabe von Schutzstoffen unterbliebe (nicht hinreiche), die direkten Einfluß auf die Erythrocyten nehmen könnten*. Jedenfalls müßte aber die Funktionsstörung der Milz schnell vorübergehen, denn nach der Neugeborenenperiode verschwinden ja die HK wieder aus dem Blut.

Auf diese Weise würden wir zu der Vorstellung gelangen, daß *die spontane HK-Bildung (vorwiegend) auf Grund endogener Strukturveränderungen im Erythrocyten zustande kommt*[17], *daß aber die „Unreife der Milz" zur Manifestation des Phänomens dazugehört*[7]. Anscheinend verhindert die schnelle Anpassung der Milz an die postfetalen Verhältnisse das Erscheinen der HK bei älteren Säuglingen (des 1. Trimenons).

Die Minderung der Katalaseaktivität im Neugeborenenblut entspricht im übrigen gut der geringen Aktivität, die andere erythrocytäre Fermentsysteme im Nabelschnurblut aufweisen. So fand Stevenson[29] den Carboanhydrase-Wert im Neugeborenenblut um ein Drittel kleiner als im Erwachsenenblut. Jones u. McCance[12] zeigten, daß im Nabelschnurerythrocyten die Werte für Cholinesterase um 39,2%, für Glyoxalase um 49,4%, für Carboanhydrase um 75,2% und für Katalase um 30,6% geringer sind als im Erwachsenenerythrocyten. Und schließlich stellten Künzer u. Schneider[16] fest, daß als Ausdruck minderer Wirksamkeit der glykolytischen Fermentsysteme die Reduktionsgeschwindigkeit des Hämiglobins im Nabelschnurerythrocyten um etwa 50% gegenüber den Normwerten im Erwachsenenerythrocyten herabgesetzt ist.

Volle Beachtung verdient die niedrige Katalaseaktivität des Neugeborenenblutes auch im Hinblick darauf, daß die *Mauserungsgeschwindigkeit der roten Neugeborenenzelle* gegenüber der Erwachsenenzelle erhöht gefunden worden ist[15]. Diese Korrelation paßt ausgezeichnet zu der Feststellung, die Ponder[22] in anderem Zusammenhang erarbeitete, daß nämlich *katalasereiche Erythrocyten langlebig, katalasearme Erythrocyten aber kurzlebig sind.*

Zusammenfassung.

Zur weiteren Klärung der spontanen HK-Bildung in der roten Neugeborenenzelle wird die Katalaseaktivität im Neugeborenenblut mittels Polarographie untersucht. Dabei zeigt sich, daß die Katalaseaktivität im Nabelschnurblut 38,1%, im Blut von Säuglingen des 1. Trimenon 32,8% unter dem Erwachsenenniveau liegt. Im 2. Trimenon steigt die Katalaseaktivität rasch an und erreicht im 5. bis 6. Lebensmonat bereits Erwachsenenwerte.

* In diesem Zusammenhang sei vermerkt, daß eine intakte Milz für den ungestörten Ablauf der Hb-Synthese in der Zelle unbedingt notwendig ist[9].

Literatur.

[1] Anselmino, K. J., u. F. Hoffmann: Arch. Gynäk. **143**, 505 (1931). — [2] Aussen, B. S., T. Y. Kingma Boltjes en B. S. J. Wöstmann: Antonie van Leeuwenhoek **16**, 65 (1950). — [3] Betke, K., u. W. Savelsberg: Biochem. Z. **320**, 431 (1950). — [4] Bingold, K., u. W. Stich: Münch. med. Wschr. **1950**, 1. — [5] Brenner, J., u. A. C. Allison: Experientia (Basel) **9**, 381 (1953). — [6] Gasser, C., u. H. Willi: Helv. paediatr. Acta **7**, 369 (1952). — [7] Gasser, C.: Helv. paediatr. Acta **8**, 491 (1953). — [8] Gutstein, M., u. G. Wallbach: Virchows Arch. **267**, 144 (1928). — [9] Heilmeyer, L.: Milzsymposium an der Med. Univ.-Klinik Innsbruck 1954. — [10] Heubner, W.: Klin. Wschr. **1941**, 137. — [11] Heyrovsky, J.: Polarogr. Prakt. Berlin: Springer 1948. — [12] Jones, P. E. H., u. R. A. McCance: Biochem. Z. **45**, 464 (1949). — [13] Jung, F.: Naturwissenschaften **30**, 472 (1942). — [14] Kellin, D., u. E. F. Hartree: Biochem. Z. **39**, 148, 289 (1945). — [15] Künzer, W.: Bibl. Paediatr. **54**. Basel: Karger 1951. — [16] Künzer, W., u. D. Schneider: Acta haematol. (Basel) **9**, 346 (1953). — [17] Künzer, W., E. Ambs u. D. Schneider: Z. Kinderheilk. **74**, 652 (1954). — [18] Künzer, W.: Mschr. Kinderheilk. **102**, 89. — [19] Künzer, W., u. D. Saffer: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **223**, 501 (1954). — [20] Lemberg, R., u. J. W. Legge: Hematin compounds and bile pigments. Interscience, New York, 1949. — [21] Molland, J.: Act. Path. Scand. Suppl. LXVI, 1947. — [22] Ponder, E.: Blood **6**, 559 (1951). — [23] Schilling, V.: Verh. 58. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1952. — [24] Schütz, E.: Dissertation Würzburg 1954. — [25] Seide, G.: Zit. n. W. Heubner Klin. Wschr. **1941**, 137. — [26] Biochem. Z. **308**, 175 (1941). — [27] Staffe, A.: Ann. paediatr. (Basel) **175**, 77 (1950). — [28] Staffe, A., u. V. Darguzas: Acta haematol. (Basel) **5**, 36 (1951). — [29] Stevenson, S. S.: J. clin. Invest. 22405 (1943). — [30] Theorell, H.: Experentia (Basel) **4**, 100 (1948). — [31] Willi, H., u. F. Hartmeier: Schweiz. med. Wschr. **1950**, 1091.

Privatdozent Dr. W. Künzer, Universitäts-Kinderklinik, Würzburg.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 58—72 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. J. Ströder) und der Medizinischen Universitätsklinik Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. A. Hittmair).

Untersuchungen über das Vorkommen fetalen Hämoglobins bei Blutkrankheiten*.

Von

Wilhelm Künzer.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 3. November 1954.)

Daß der Blutfarbstoff des Menschen im Verlaufe von Blutkrankheiten Veränderungen unterliegen kann, wurde noch vor wenigen Jahren für unmöglich gehalten. Selbst bei schweren Affektionen des blutbildenden Systems sollte die Blutfarbstoffausrüstung nicht vom Normalen abweichen[17]. Diese Ansicht hat sich inzwischen als irrig erwiesen. *Fetales Hb* — der Blutfarbstoff des Feten und jungen Säuglings — wurde bei zahlreichen Blutkrankheiten neben dem normalen, bleibenden Hb aufgefunden[28, 38]. Außerdem entdeckte man *abartige* Hämoglobine bei der Sichelzell-Krankheit[22].

Während nun die letzte Tatsache beträchtliches Aufsehen erregte, und unsere Kenntnisse über die abartigen Hämoglobine der Sichelzell-Anämie vor allem dank der Initiative amerikanischer Forschergruppen rasch erweitert wurden, hat das Auffinden des fetalen Hämoglobins bei erworbenen Blutkrankheiten ein nur geringes Echo ausgelöst. Es braucht uns deshalb nicht zu wundern, daß hier noch zahlreiche wichtige Einzelheiten der Klärung bedürfen. So gehen beispielsweise die Meinungen über die Mengen des fetalen Hämoglobins, die bei erworbenen Blutkrankheiten vorkommen, noch weit auseinander. Auch besteht über die Häufigkeit seines Auftretens noch keine Einigkeit. Außerdem ist es noch nicht endgültig abgeklärt, ob es sich bei dem abnormen Blutfarbstoff, der bei erworbenen Blutkrankheiten auftritt, tatsächlich um fetales Hb oder um ein anderes, abartiges Hb handelt.

Zur weiteren Klärung der Sachlage haben wir daher die Frage der Blutfarbstoffzusammensetzung bei erworbenen Blutkrankheiten erneut aufgegriffen. Zu diesem Zweck stand uns eine *hochempfindliche* Methode für die Bestimmung der Laugenstabilität des Hämoglobins zur Verfügung. Diese gestattete es, alkaliresistentes (fetales) Hb selbst in Mengen unter 1% des Gesamtblutfarbstoffes noch zu erfassen; sie ermöglicht es darüber hinaus, den Blutfarbstoff in geeigneten Fällen näher zu analysieren.

* Die Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Unserem Vorhaben kam ferner zugute, daß sowohl *Kinder*, als auch *Erwachsene* untersucht werden konnten.

Dabei können wir von vornherein feststellen, daß die Ergebnisse unserer im Jahre 1951 durchgeführten Untersuchungen im Prinzip bestätigt wurden[28]. Einzelheiten bedürfen allerdings der Korrektur, nachdem die Ergebnisse auf Grund von methodischen Verbesserungen wesentlich an Zuverlässigkeit gewonnen haben.

Ehe wir auf die Ergebnisse unserer neuen Untersuchungen näher eingehen können, sind noch einige Vorbemerkungen notwendig.

Die normalen und abartigen Hämoglobine.

Bis vor wenigen Jahren kannte man beim Menschen lediglich zwei Hämoglobine, das *fetale* Hb (Hb F) und das *bleibende* Hb (Hb A)*. Die Trennung dieser Hb-Typen war zuerst möglich geworden durch die schon weit zurückliegenden Arbeiten von Körber[25], v. Krüger[26] und Wakulenku[42], die mittels der Alkalidenaturierung feststellten, daß der Blutfarbstoff aus Nabelschnurblut deutlich von dem Erwachsener differiert, indem er erheblich resistenter gegen Lauge ist als dieser. Später wurde eine Fülle von Eigenschaften bekannt, auf Grund deren sich die beiden Hämoglobine voneinander trennen lassen. Einzelheiten können in diesem Zusammenhang übergangen werden. Wir verweisen auf die Darstellung von Betke[6].

In jüngster Zeit ist es sehr wahrscheinlich geworden, daß noch ein *dritter normaler* Blutfarbstofftyp neben den beiden genannten existiert, und zwar bei jungen menschlichen Feten. Die Alkalidenaturierung des Blutfarbstoffes von 7 bis 12 Wochen alten Feten liefert nämlich Zersetzungskurven, die sich von den bisher bekannten *signifikant unterscheiden und in bezug auf die Denaturierungsgeschwindigkeit zwischen dem bleibenden und dem bislang als fetal bezeichneten Hb liegen*[13]. Dieses Verhalten ist der Aufmerksamkeit der Untersucher offensichtlich deshalb so lange entgangen, weil das neugefundene Hb nur bei den jüngsten fetalen Entwicklungsstufen vorkommt und schon bei 4 Monate alten Feten das Hb F vorherrscht.

Außer diesen normalen Hämoglobinen kennt man *3 pathologische Hämoglobine*, die bei Sichelzell-Kranken und Sichelzell-Zeichenträgern entdeckt wurden. Das eigentliche Sichelzell-Hb (Hb-S) hat großes Aufsehen erregt wegen seiner Eigenschaft, in reduzierter Form wesentlich schwerer löslich zu werden und somit bei der Reduktion auszukristallisieren. Auf diese Weise zwingt das abartige Hb der umhüllenden Membran die Sichelform auf, wenn dem Erythrocyten genügend Sauerstoff entzogen wird[15]. Bei der Untersuchung von Anverwandten der Sichelzell-Kranken und Sichelzell-Zeichenträgern fand man 2 weitere, bis dahin unbekannte Hämoglobine. Das eine wurde fast zur gleichen Zeit von Kaplan u. Mitarbeitern[24] sowie von Itano u. Neel[20] beschrieben, das andere entdeckte Itano[21]. Diese letzten Hb-Typen haben die Symbole Hb C bzw. Hb D erhalten.

Zur *Unterscheidung* der verschiedenen normalen und abartigen Hämoglobine kann ihre *elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit* herangezogen werden. Beispielsweise wandern bei pH 6,5 alle Hämoglobine kathodisch, wobei sich nachstehende Reihenfolge ergibt: Hb A — Hb F — $\frac{\text{Hb S}}{\text{Hb D}}$ — Hb C. Das Hb A wandert am langsamsten, Hb C am schnellsten. Nur die beiden Typen Hb S und Hb D sind auf diese Art nicht zu trennen. Sie unterscheiden sich jedoch hinsichtlich anderer Eigenschaften: Im reduzierten Zustand ist Hb S schlecht, Hb D gut löslich. Für

* Die in der Arbeit verwendeten Symbole für die einzelnen Hb-Typen sind kürzlich von den maßgeblichen amerikanischen Forschern auf einem Symposium als zweckmäßig zur Bezeichnung vorgeschlagen worden[40].

unseren Zusammenhang ist ferner wichtig, daß Hb A, Hb S, Hb C und Hb D alle alkaliempfindlich sind. Nur Hb F und das bei jüngsten fetalen Entwicklungsstufen auftretende Hb sind gegen Alkali widerstandsfähig. Es schließt also die Feststellung, daß der Blutfarbstoff alkaliresistent ist, das Vorliegen der meisten bekannten Hb-Typen aus.

Unberührt von vorstehender Einteilung bleibt die Möglichkeit offen, daß die genannten Hb-Typen keine völlig homogenen Körper sind. Gewisse Anhaltspunkte für eine derartige Annahme sind bei Erwachsenen-Hb und fetalem Hb vorhanden. So konnte durch Fällung der Hämoglobine mit Salzlösungen (von stufenweise ansteigender Konzentration) das Erwachsenen-Hb und auch das fetale Hb in mehrere Fraktionen aufgespalten werden[36].

Das Vorkommen von fetalem Hb.

Unter physiologischen Umständen konnte also bisher das alkaliresistente Hb ohne weiteres mit dem Hb F identifiziert werden. Dies bedarf jetzt insofern der Einschränkung, als das Hb der jungen Feten im Vergleich mit dem Erwachsenen-Hb ebenfalls eine beträchtliche Resistenz gegen Alkali aufweist. Da aber dieses Hämoglobin bereits bei 4 Monate alten Feten aus dem Blut verschwindet, haben wir mit seinem Auftreten bei lebensfähigen gesunden Kindern nicht zu rechnen. Anders liegen die Verhältnisse für das Hb F. Dieses macht bei Feten im Alter von 5 Monaten etwa 95% des Gesamtblutfarbstoffes aus[1] und noch bei der Geburt findet man im Blut ausgetragener Kinder im Durchschnitt einen Betrag von 70 bis 80% an Hb F, der Rest besteht aus Hb A[33]. Frühgeburten besitzen sogar etwa 85% Hb F im Nabelschnurblut[46]. *Bald nach der Geburt kommt es zu einer raschen Abnahme des Hb F-Anteiles*[12], so daß bei Ausgetragenen im Alter von 3 Monaten — bei Frühgeburten etwas später — das Hb F weitgehend durch den Blutfarbstoff vom Typ Hb A ersetzt ist[23]. Jenseits des 4. Lebensmonates wird Hb F nurmehr bei einem Teil der Kinder gefunden. Immerhin — und das ist eine neue wichtige Feststellung von Chernoff u. Singer — können *kleinste*, mittels der Alkalidenaturierung (Fällungsmethode) noch faßbare Mengen von Hb F selbst im Alter von 4 bis 5 Jahren vorkommen[11]. Es darf also die Feststellung, daß im Blut von Kleinkindern Hb F vorhanden ist, erst nach Überschreitung des Grenzwertes als pathologisch gewertet werden. Über einem Alter von *5 Jahren* ist mittels der Alkalidenaturierung kein Hb F, sondern nurmehr Hb A nachweisbar.

Hierzu muß allerdings vermerkt werden, daß Chernoff durch ein *serologisches* Verfahren — das Spuren von Hb F zu erfassen gestattet — selbst noch beim Erwachsenen Hb F gefunden hat[10]. Und zwar besaßen von 100 gesunden Erwachsenen 30 weniger als 0,03%, 59 weniger als 0,05% und 40 zwischen 0,05 und 0,5% Hb F; nur eine Person hatte bei mehrfacher Prüfung Mengen um 1% Hb F.

Daß unter *pathologischen Umständen*, bei Blutkrankheiten, fetaler Blutfarbstoff auftreten kann, ist an sich schon vor vielen Jahren behaup-

tet worden. Bischoff, Hentschel, Woerpel und Wundt hatten solche Befunde erhoben[9, 18, 43, 44]. Auch im Tierversuch wurde nach Blutentzug eine Erhöhung der Alkaliresistenz des Blutfarbstoffes festgestellt[27]. Da aber die damals verwendete Alkalidenaturierungsmethode (Beobachtung der Zersetzungszeit nach v. Krüger[26], d. h. spektroskopische Erfassung des Zeitpunktes, an dem durch die Alkaliwirkung die O_2-Hb-Streifen verschwinden) dem subjektiven Empfinden bei der Ablesung zuviel Platz ließ und sehr unterschiedliche Ergebnisse erhalten wurden, setzten sich die Beobachtungen nicht durch, sondern verfielen der Ablehnung[16].

Erst in jüngster Zeit griffen italienische Autoren die Frage nach der Zusammensetzung des Blutfarbstoffes neu auf und stellten fest, daß Patienten mit *Thalassämia major* große Mengen alkaliresistenten Hämoglobins im Blut besaßen[34, 41]. Der gleiche Befund wurde bald darauf bei der *Sichelzell-Änämie* erhoben[7, 38]. Hingegen zeigten Patienten mit Thalassämia minor kein alkaliresistentes Hb im Blut[35]. Im Verlaufe weiterer Untersuchungen ergab sich dann, daß sowohl das alkaliresistente Hb der Thalassämia major, als auch das alkaliresistente Hb der Sichelzell-Anämie *identisch* ist mit dem *Hb F* des Neugeborenen[10, 35, 37, 38].

Die Auswahl der Thalassämie major zur Untersuchung war deshalb besonders glücklich, weil hierbei *große* Mengen von Hb F auftreten können (bis fast 100% des Gesamtblutfarbstoffes)[35]. Ähnlich liegen die Dinge bei der Sichelzell-Anämie, wo das Hb F in der Regel ebenfalls einen recht großen Anteil am Gesamtblutfarbstoff ausmacht[39]. Derartige Farbstoffkontingente sind relativ *einfach* exakt zu bestimmen. Die Resultate der verschiedenen Autoren stimmen dementsprechend gut überein[45].

Anders liegen die Verhältnisse bei den sonstigen Blutkrankheiten, die auf das Vorkommen von Hb F untersucht wurden. Hierbei handelt es sich um den Nachweis *kleiner* und *kleinster Mengen* abnormen Blutfarbstoffes, deren Bestimmung weitaus größere Schwierigkeiten macht. Die Ergebnisse der verschiedenen Autoren zeigen deshalb *beträchtliche Differenzen*.

Wir fanden in den gemeinsam mit Breuninger durchgeführten Untersuchungen bei zahlreichen blutkranken Kindern alkaliresistentes Hb (bei Infektanämie, alimentärer Anämie, Leukämie, Tumor-Anämie, Fanconi-Anämie)[28]. Der Prozentsatz an abnormem Hb schwankte beträchtlich, in der Mehrzahl der Fälle lag er zwischen 10 und 25%. Auch Singer, Chernoff u. Singer stellten bei einer recht großen Zahl von blutkranken Personen alkaliresistentes Hb fest (bei Kugelzell-Anämie, aplastischer Anämie, Perniciosa, Leukämie, Panmyelophthise)[38]. Der Anteil des abnormen Hämoglobins am Gesamtblutfarbstoff machte jedoch nie mehr als 7% aus. Chernoff konnte bei einer besonders großen Zahl von Patienten mit Bluterkrankungen fetales Hb nachweisen (bei Kugelzell-Anämie, Leukämie, Carcinom, Perniciosa, Erythrogenesis imperfecta, hypoplastischer Anämie, Pancytopenie)[10]. Die Menge des abnormen Hb betrug bis zu 11% des Gesamtblutfarbstoffes. Hingegen berichteten Beaven u. White soeben, daß sie nur *ein* Kind mit Paramyeloblastenleukämie hatten, das 10 bis 20% alkaliresistentes Hb besaß[2]. In zahlreichen weiteren Fällen (von paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, aplastischer Anämie, megaloblastischer Anämie, Kugelzell-Anämie, Ovalocytenkrankheit) fand sich praktisch nur Erwachsenen-Hb.

Die Methoden zur Bestimmung des fetalen Hämoglobins.

Betrachten wir daraufhin die zum Nachweis des fetalen Hämoglobins verwendeten Methoden, so werden die Differenzen zwischen den Resultaten der verschiedenen Autoren größtenteils verständlich. BEAVEN u. WHITE arbeiteten mit einem *optischen* Verfahren und maßen die Extinktionszunahme im roten Wellenbereich (650 mμ) nach Zugabe der Lauge mittels eines photoelektrischen Colorimeters, wobei der Prozentsatz an alkaliresistentem Hb durch graphische Auftragung der Werte und Extrapolation nach Null gewonnen wurde[2]. Da die unvermeidlichen Ablesefehler dann sehr ins Gewicht fallen, wenn die letzten Extinktionswerte bis zur völligen Denaturierung nur wenig ansteigen, ist die Fehlerbreite erheblich und eine sichere Bestimmung *kleiner* Beträge an alkaliresistentem Hb *nicht* möglich[6]. Die Autoren geben 7% als untere Grenze für genaue Messungen an, was mit den eigenen Erfahrungen gut übereinstimmt. (Außerdem benutzten BEAVEN u. WHITE noch 2 weitere Methoden zur Bestimmung des fetalen Hämoglobins, die aber beide erst Aussagen zulassen, wenn das Hb F mehr als 10% des Gesamtblutfarbstoffes ausmacht.) Wir verwendeten bei den Untersuchungen mit BREUNINGER ebenfalls eine optische Methode, maßen aber, im Gegensatz zu den englischen Autoren, das Verschwinden der für O_2-Hb charakteristischen Banden im grünen Wellenbereich mit dem Stufenphotometer, wodurch offensichtlich zu hohe Werte für das alkaliresistente Hb erhalten wurden[28]. Wesentlich empfindlicher als die im Vorstehenden genannten optischen Methoden ist die sog. *Fällungsmethode*, die SINGER u. Mitarbeiter benutzten[38]. Die Alkalidenaturierung wird dabei verfolgt, indem man den Zersetzungsprozeß nach bestimmten Zeiträumen durch Neutralisation der Lauge unterbricht, das denaturierte Produkt durch $^1/_3$ Sättigung der Reaktionslösung mit Ammonsulfat ausfällt, durch Filtration den unveränderten Blutfarbstoff gewinnt und seine Konzentration mißt. Unter den üblichen Versuchsbedingungen ist 1 min nach Laugenzusatz das Erwachsenen-Hb (Oxy-Hb) *völlig* zersetzt, während das alkaliresistente Hb (Oxy-Hb) sich allein im Filtrat befindet. Allerdings resultiert auch bei der Denaturierung von Erwachsenen-Hb 1 min nach Laugenzusatz eine geringe Färbung des Filtrates, die bis zu 2% der Extinktion des Ausgangshämolysates ausmacht[6, 38, 45]. Dabei handelt es sich aber nicht um eine alkaliresistente Hb-Komponente (denn selbst stundenlange Laugeneinwirkung vermindert die Restextinktion nicht), sondern wahrscheinlich um ein Blutabbauprodukt[29]. Leider schränkt dieses Verhalten die Leistungsfähigkeit des Verfahrens ein. Kleinste Mengen an alkaliresistentem Hb, Mengen, die weniger als 3% des Gesamtblutfarbstoffes ausmachen, lassen sich auch mit dieser Methode *nicht zuverlässig messen*. Anders liegen die Verhältnisse bei der *serologischen* Methode, die CHERNOFF benutzt hat[10]. Hiermit können selbst Spuren von fetalem Hb bestimmt werden. Sie hat jedoch den Nachteil, in der Durchführung außerordentlich diffizil und an ein großes Laboratorium gebunden zu sein.

Fassen wir daraufhin die anderen zur Bestimmung des Prozentsatzes an fetalem Hb in einer Blutprobe geeigneten Verfahren ins Auge, so besteht an sich eine Fülle von Möglichkeiten. Für praktische Zwecke kommen davon allerdings nur wenige in Betracht: die fraktionierte Salzfällung, die Elektrophorese, die Papierchromatographie und die spektrophotometrische Vermessung der Tryptophanbande[6]. *Keine* dieser Methoden vermag aber — in bezug auf die Erfassung kleiner Mengen an fetalem Hb — mehr zu leisten als die Alkalidenaturierungsmethode (Fällungsmethode[38]).

Wir waren daher bemüht, die Methode der Alkalidenaturierung den Erfordernissen des Nachweises kleinster Mengen an alkaliresistentem Hb weiter anzupassen. Dabei handelte es sich um den Versuch, die Fällungsmethode zu verbessern, die optische Methode schied wegen ihrer Un-

empfindlichkeit von vornherein aus. Nach zahlreichen vergeblichen Versuchen, die hier nicht erörtert werden sollen, zeigte sich, daß *Cyanhämiglobin gegenüber Oxy-Hb große Vorteile besitzt.* Und zwar deshalb, weil Erwachsenen-Cyanhämiglobinlösungen nach Denaturierung und Fällung Filtrate liefern, die nurmehr Spuren an gefärbter Substanz enthalten. Tabelle 1 veranschaulicht dies, indem sie 1 min Denaturierungswerte wiedergibt, die durch Zersetzen von Erwachsenen-Cyanhämiglobinlösungen (hergestellt aus gewaschenen Erythrocyten von gesunden Versuchspersonen im Alter von 5 bis 64 Jahren) gewonnen wurden.

Tabelle 1. *1 Minuten Denaturierungswerte, gewonnen durch Zersetzung von Cyanhämiglobin, das von gesunden Versuchspersonen im Alter von 5—64 Jahren stammt.*

Alter in Jahren	1 Minuten Denaturierungswerte %
5	0,05
5	0,23
5	0,16
5	0,22
6	0,24
6	0,30
6	0,27
6	0,08
6	0,17
7	0,16
7	0,12
7	0,20
10	0,31
11	0,11
14	0,00
23	0,18
29	0,42
29	0,00
35	0,20
36	0,09
47	0,16
50	0,23
59	0,15
64	0,10

Dabei gingen wir so vor, daß wir zu 1,6 cm³ n/12 NaOH 0,1 cm³ Cyanhämiglobinlösung (10 g Cyanhämiglobin/100 cm³) gaben und den Denaturierungsvorgang nach 1 min mit 3,2 cm³ einer halbgesättigten Ammonsulfatlösung unterbrachen, die eine zur Neutralisation erforderliche Menge an HCl enthielt. Nach Filtrieren wurde die Extinktion des Filtrates im grünen Wellenbereich (544 mμ) gemessen und prozentual auf die Extinktion der Vergleichslösung bezogen.

Es ergibt sich, daß die Erwachsenen-Cyanhämiglobinlösungen nach 1 minütiger Laugeneinwirkung Filtrate liefern mit Restextinktionen, *die im Höchstfall 0,5% „alkaliresistentem Hb" entsprechen würden.* Darüber liegende Werte müssen also tatsächlich durch unzersetztes (alkaliresistentes) Hb bedingt sein. Wir können demnach alkaliresistente Hb-Mengen erfassen, die noch weniger als 1% des Gesamtblutfarbstoffes ausmachen. Dies bedeutet einen beträchtlichen Fortschritt.

Diese Vorzüge des Cyanhämiglobins sind uns solange entgangen, wie wir bei der Alkalidenaturierung mit einem lichtelektrischen Colorimeter arbeiteten, dessen Meßgenauigkeit zur Erfassung der zutage getretenen Unterschiede zwischen Oxy-Hb und Cyanhämiglobin nicht ausreichte[30]. Die Bestimmungen kleinster Mengen alkaliresistenten Blutfarbstoffes müssen daher mit einem empfindlichen Spektralphotometer vorgenommen werden. Worauf die beobachteten Differenzen zwischen Cyanhämiglobin und Oxy-Hb beruhen, ist noch unklar. Vielleicht spielt die große Stabilität des Cyanhämiglobins eine Rolle und verhindert weitgehend das Entstehen

filtrierbarer Blutabbauprodukte. Von Belang könnte auch sein, daß in Oxy-Hb-Lösungen stets mehr oder weniger große Mengen von Hämiglobin vorhanden sind, das sich schlecht zur Laugendenaturierung eignet[30].

Unsere Arbeitsvorschrift lautet im einzelnen:

Erythrocyten aus ungerinnbar gemachtem Venenblut werden 2—3 mal auf der Zentrifuge gewaschen und nach Zufügen einer kleinen Menge Aqua dest. durch Einfrieren und Auftauen hämolysiert. Zu 1 Vol. Hämolysat kommt etwa 1 Vol. Transformationslösung (1 g Kaliumferricyanid + 1 g Kaliumcyanid auf 100 cm³ Aqua dest. (*Vorsicht beim Pipettieren*!). Zum Abtrennen der Stromaten wird scharf zentrifugiert, die klare Lösung dekantiert und mit Aqua dest. bis zu einer Konzentration von 10,0 g/100,0 cm³ verdünnt. — Kleine Reagenzgläser, die mit 1,6 cm³ n/12 NaOH beschickt sind, kommen ins Wasserbad von 20° C. Mit einer Blutzuckerpipette wird jeweils 0,1 cm³ Hämolysat eingeblasen und eine Stopuhr in Gang gesetzt. Nach genau 1 min wird der Denaturierungsvorgang mit 3,2 cm³ halbgesättigter Ammonsulfatlösung (eiskalt!) unterbrochen, die auf 800 cm³ 2 cm³ einer 10 n HCl enthält. Anschließend wird sofort filtriert und vom Filtrat die Extinktion bei 544 mμ mit einem Spektralphotometer gemessen.* Stets wurden Dreifachbestimmungen gemacht. Der prozentuale Anteil an nicht denaturiertem Blutfarbstoff kann ohne weiteres durch Bezug der Extinktion des Filtrates auf den dazugehörigen Ausgangswert errechnet werden. Letzten erhält man, indem man 0,1 cm³ des Hämolysates mit 1,6 cm³ Aqua dest. und 3,2 cm³ halbgesättigter Ammonsulfatlösung versetzt, filtriert und die Extinktion mißt.

Zur Prüfung der Geschwindigkeit des Denaturierungsablaufes haben wir das Verfahren der *fraktionierten Zersetzung* angewendet[29, 38]. Dabei wird die Alkalidenaturierung in mehreren Ansätzen durchgeführt, der Vorgang jedoch nach verschieden langer Zeit unterbrochen und die Extinktion des Filtrates nach vorheriger Fällung gemessen. Auf diese Weise haben wir diejenigen Blutproben untersucht, die mindestens 3% alkaliresistentes Hb enthielten. Da unter bestimmten Versuchsbedingungen die Reaktionsgeschwindigkeit zur näheren Charakterisierung des alkaliresistenten Hämoglobins geeignet ist, kann die Frage beantwortet werden, ob es sich im vorliegenden Falle um fetales Hb handelt oder nicht.

Ergebnisse.

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Untersuchungen an *47 Kindern* aufgeführt, die an verschiedenartigen Blutkrankheiten litten. *Von diesen weisen eine recht ansehnliche Zahl, nämlich 14 (= 30%) alkaliresistentes Hb im Blut auf. Der Anteil des abnormen Hämoglobins am Gesamtblutfarbstoff ist allerdings nicht sehr hoch, sondern schwankt in der Mehrzahl der Fälle zwischen 0,5 und 2%.* Die 3%-Grenze wird nur ausnahmsweise überschritten, und Werte über 12% kommen nicht zur Beobachtung.

Trotzdem besteht kein Zweifel daran, daß diese Befunde als pathologisch zu werten sind. Die untersuchten Kinder waren alle mindestens 5 Jahre alt, so daß unter normalen Umständen kein alkaliresistentes Hb mit der von uns verwendeten Methode nachweisbar gewesen wäre.

Darüber hinaus kann der Tabelle 2 entnommen werden, bei welchen Blutkrankheiten alkaliresistentes Hb vorkommt. Wir finden es bei Infektanämie, Blutungsanämie, Verbrennungsanämie, Gelenkrheumatismus

* Die Vermessung der Erwachsenenblutproben verdanke ich Fräulein Dr. D. SAFFER, Assistentin am Med. Chem. Institut der Universität Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. R. STÖHR).

Tabelle 2. *Anteil des alkaliresistenten Hämoglobins am Gesamtblutfarbstoff bei kindlichen Patienten mit Blutkrankheiten.*

Alter in Jahren	Diagnose	Hb-Gehalt des Blutes g %	Alkali-resistentes Hb %
8	Infektanämie	4,8	*1,2*
5	„	9,6	0,21
5	„	6,8	0,17
9	„	10,2	0,4
5	„	8,6	0,27
5	„	11,4	*3,1*
7	„	7,6	0,15
6	„	8,5	0,24
5	„	9,1	0,32
7	„	9,1	0,09
6	„	9,2	*1,1*
5	„	7,2	0,2
7	„	10,4	0,11
10	„	11,2	0,27
5	„	9,4	*0,93*
5	„	8,9	0,18
6	„	8,3	0,22
12	Lymphogranulomatose	7,1	*11,2*
11	„	9,1	0,36
8	Anämie bei thrombopenischer Purpura	4,4	*0,9*
5	„	5,6	*1,4*
7	„	8,7	0,13
5	Verbrennungsanämie	9,6	*1,7*
7	„	10,0	0,25
8	Anämie bei Glomerulonephritis	8,9	0,38
5	„	8,5	0,29
14	„	11,2	0,18
6	„	8,9	0,08
11	„	11,4	0,34
7	„	11,2	0,17
8	„	11,5	0,26
5	„	8,2	0,28
11	Anämie bei Gelenkrheumatismus	7,5	0,34
7	„	10,9	0,29
7	„	9,8	*6,6*
5	„	9,6	0,43
12	„	9,1	*1,9*
13	„	12,2	0,3
14	„	10,4	*1,5*
11	Chorea minor	12,0	*0,9*
5	Akute Leukämie	5,3	*5,5*
6	„	8,2	0,42
5	„	11,2	0,47
4	Adenosarkom der Niere	8,0	0,36
6	„	12,1	0,21
8	Congenitaler hämolytischer Ikterus	12,8	0,32
5	Hyporegeneratorische Anämie	9,3	*2,2*

Tabelle 3. *Anteil des alkaliresistenten Hämoglobins am Gesamtblutfarbstoff bei erwachsenen Patienten mit Blutkrankheiten.*

Diagnose	Hb-Gehalt des Blutes g %	Alkali-resistentes Hb %
Pfeiffersches Drüsenfieber	10,2	0,23
Chronische Leukämie	11,4	0,48
„	10,8	0,22
„	13,1	0,17
Akute Leukämie	8,2	0,31
„	7,8	*3,2*
Panmyelophthise	9,4	0,16
Lymphogranulomatose	13,2	0,3
Plasmocytom	10,3	*0,88*
Eisenmangelanämie	7,9	0,32
„	10,7	0,22
„	9,4	0,19
„	11,8	0,27
„	12,1	0,13
Polyglobulie	17,8	0,20
Anämie bei thrombopenischer Purpura	13,2	0,29
„	11,4	0,32
Waldenström-Purpura	12,5	0,31
Erworbene hämolytische Anämie	8,4	0,48
„	9,3	0,18
„	11,2	0,21
Dekompensierte Perniciosa	7,8	*3,8*
„	9,4	*1,55*
Kompensierte Perniciosa	13,2	0,23
„	14,4	0,45
„	14,1	0,43
Anämie bei Glomerulonephritis	11,4	0,27
„	10,2	0,13
„	12,3	0,18
„	13,2	0,34
Carcinomanämie	8,5	0,18
„	13,2	0,20
„	8,1	0,31
„	12,4	0,44
„	14,4	0,23
„	14,4	0,19
„	9,6	0,28
„	10,2	0,17
Anämie bei Gelenkrheumatismus	11,2	0,26
„	10,1	*1,8*
„	10,6	*1,4*
„	12,2	*0,77*
„	14,6	0,46
Endocarditis lenta	9,8	*2,1*
Aortenisthmusstenose	16,2	0,12
Pulmonalsklerose	16,3	0,11
Infektanämie	11,3	0,08

Tabelle 3. *(Fortsetzung).*

Diagnose	Hb-Gehalt des Blutes g %	Alkali-resistentes Hb %
Infektanämie	12,6	0,23
„	10,1	0,48
„	11,7	0,33
„	12,8	0,27
Hyporegeneratorische Anämie	10,6	0,18
„	11,2	0,25
Splenogene Anämie	10,7	0,21
„	11,3	0,36
„	12,7	0,15
„	12,9	0,19
„	10,3	0,27

mit Anämie, Leukämie und hyporegeneratorischer Anämie. Aller Voraussicht nach wäre die Zahl der Krankheiten mit positivem Resultat noch größer gewesen, wenn wir die Untersuchungen weiter ausgedehnt hätten. Vorbedingung für das Auftreten des resistenten Hämoglobins scheint allerdings zu sein, daß die Erythropoese geschädigt ist. Dafür spricht, daß Kinder mit Infektionskrankheiten erst dann alkaliresistentes Hb im Blut haben, wenn eine Anämisierung eingetreten ist. (Wir untersuchten 25 nicht anämisierte Kinder mit Scharlach, Typhus, Dysenterie, Poliomyelitis, Diphtherie, Tuberkulose, Hepatitis zusätzlich zu den in Tabelle 2 aufgeführten.) Andererseits gehen Anämisierung und Bildung alkaliresistenten Hämoglobins keineswegs streng parallel. Vielmehr sind sowohl schwere Anämien vorhanden, die kein alkaliresistentes Hb besitzen, als auch leichte Anämien, bei denen das alkaliresistente Hb einen relativ großen Prozentsatz des Gesamtblutfarbstoffes ausmacht.

Tabelle 3 enthält die Ergebnisse unserer Untersuchungen an *Erwachsenen.* Wir sehen, daß hier alkaliresistentes Hb bei Leukämie, Plasmocytom, Perniciosa, Gelenkrheumatismus mit Anämie und Endocarditis lenta mit Anämie auftritt, also bei einer Vielzahl von Krankheiten. *Von insgesamt 58 Patienten besitzen 8, d. h. 14% der Versuchspersonen, eine alkaliresistente Hb-Komponente im Blut.* Dieser Prozentsatz liegt bemerkenswerterweise erheblich niedriger, als derjenige, den unsere Kinder aufweisen, *so daß letzte häufiger als Erwachsene mit der Bildung alkaliresistenten Hämoglobins reagieren.* Allerdings läßt diese Feststellung keine allgemeine Folgerung zu, weil das verglichene Krankengut zu unterschiedlich zusammengesetzt ist. Immerhin scheint das Ergebnis kein zufälliges zu sein, denn der Anteil des resistenten Hämoglobins am Gesamtblutfarbstoff ist ebenfalls bei den Erwachsenen durchwegs geringer, als bei den Kindern. Lediglich bei 2 Patienten liegt das alkaliresistente Hb über 3% und der Höchstwert macht nur 3,8% aus.

Abbildung 1 zeigt *Zersetzungskurven*, die mit der Methode der „fraktionierten Denaturierung" gewonnen wurden. Das Verfahren kam in allen Blutproben zur Anwendung, die mindestens 3% alkaliresistentes Hb enthielten. Blutproben mit noch geringerem Gehalt an resistentem Hb wurden nicht untersucht, weil geringfügige Unregelmäßigkeiten bei der Fällung und Extinktionsmessung die Ergebnisse zu stark beeinträchtigen.

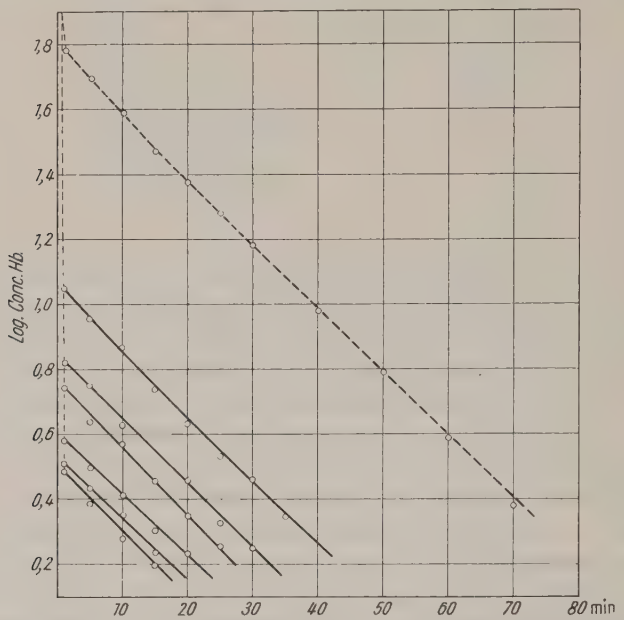


Abb. 1. Zersetzungskurven von alkaliresistentem Hb. ---- Nabelschnur-Blutprobe (Mittelwertskurve) —— Proben von blutkranken Kindern und Erwachsenen.

Wir erkennen ohne weiteres, daß die *Steigung* der Kurven, die den Denaturierungsablauf in unseren Ansätzen wiedergeben, nur wenig von einander differiert. Sie stimmt auch mit der Steigerung derjenigen Kurve (Mittelwertskurve) gut überein, die durch Zersetzen von Nabelschnurblut-Hb gewonnen wurde. Es bestehen also in bezug auf die *Denaturierungsgeschwindigkeit keine nennenswerten Unterschiede zwischen dem alkaliresistenten Hb, das bei erworbenen Blutkrankheiten auftritt und dem Hb F des Nabelschnurblutes, was für Identität dieser Farbstoffe spricht.*

Diskussion.

Die Frage, ob der Blutfarbstoff von Patienten mit Blutkrankheiten identisch ist mit demjenigen von gesunden Menschen, oder seine Bildung qualitativen Veränderungen unterliegen kann, ist schon vor vielen Jahren diskutiert und untersucht worden. Eine endgültige Klärung wurde damals nicht erreicht. Vor allem deshalb nicht, weil die Untersuchungstechnik

noch zu große Mängel besaß, um feinere Strukturwandlungen des Hb-Moleküles zu erfassen. Inzwischen hat sich die Situation grundsätzlich gewandelt. Nachdem teils neue Methoden entwickelt, teils alte erheblich verbessert wurden, wissen wir mit Sicherheit, daß abnorme Blutfarbstoffausrüstungen beim Menschen unter besonderen Umständen vorkommen. Und zwar finden sich pathologische Hb-Typen (Hb S, Hb C, Hb D) bei der Sichelzell-Krankheit und fetales Hb (Hb F) bei angeborenen hämolytischen Anämien (Thalassämia major, Sichelzell-Anämie).

Außerdem besteht kein Zweifel mehr daran, daß alkaliresistenter Blutfarbstoff (vorübergehend) bei *erworbenen Blutkrankheiten vorkommt.* Auf derartige Befunde hatten wir schon vor einigen Jahren hingewiesen. Sie sind nunmehr mit verbesserten Bestimmungsverfahren bestätigt worden. In den vorstehenden Untersuchungen, die wir mit einer hochempfindlichen Methode (Zersetzung und Fällung von Cyanhämiglobin) durchführten, fand sich abnormer Blutfarbstoff bei Infektanämie, Blutungsanämie, Verbrennungsanämie, Gelenkrheumatismus mit Anämie, hyporegeneratorischer Anämie, splenogener Anämie, Perniciosa, Leukämie, Plasmocytom und Endocarditis lenta mit Anämie. *Insgesamt trat alkaliresistentes Hb bei 22 von 105 (= 21%) untersuchten Patienten auf. Kinder besaßen ihn wesentlich häufiger als Erwachsene, erste in 30%, letzte in 14% der Fälle.* Aller Voraussicht nach wäre die Zahl der Krankheiten mit abnormen Farbstoffkomponenten im Blut noch größer gewesen, wenn wir die Untersuchungen weiter ausgedehnt hätten. *Es ist das Auftreten von alkaliresistentem Hb bei Blutkrankheiten also durchaus keine Seltenheit, sondern sogar relativ häufig.*

Ähnlich lauten die Ergebnisse von Singer, Chernoff u. Singer[38]. Diese Autoren arbeiteten ebenfalls mit einer Alkalidenaturierungsmethode (Zersetzung und Fällung von Oxy-Hb) und fanden alkaliresistentes Hb bei 18 von 165 (= 10,9% Patienten mit erworbenen Blutkrankheiten. Am besten aber ist die Übereinstimmung unserer Resultate mit denjenigen, die Chernoff mit der serologischen Technik erhielt[10]. Von seinen 118 Patienten mit erworbenen Blutkrankheiten hatten 18 (= 15,3%) abnormes Hb im Blut.

Die Bedeutung dieser Feststellungen wird dadurch etwas eingeschränkt, daß der *abnorme Blutfarbstoff nur in recht geringen Mengen bei erworbenen Blutkrankheiten vorkommt.* In unseren Untersuchungen überschritt der Anteil des alkaliresistenten Hämoglobins am Gesamtblutfarbstoff 3% nur bei 6 Patienten (davon waren 4 Kinder!), in der Mehrzahl der Fälle lag er zwischen 0,5 und 2%. Singer, Chernoff u. Singer[38], sowie Chernoff[10] berichteten über ähnliche Ergebnisse.

Offenbar bringen es diese Verhältnisse mit sich, daß auch letzthin wieder das Vorkommen abnormen Blutfarbstoffes bei erworbenen Blutkrankheiten in Zweifel gezogen wurde. So haben Beaven u. White mitgeteilt, daß sie nur 1 Kind mit Leukämie hatten, welches alkaliresistents Hb besaß; bei einer recht großen Zahl von anderen blutkranken Patienten fanden sie lediglich Hb A^2. Dieses Ergebnis

ist verständlich, weil die englischen Autoren mit Bestimmungsmethoden arbeiteten, die zur Erfassung kleinster Mengen von alkaliresistentem Hb nicht geeignet sind.

Bisher haben wir uns auf die Feststellung beschränkt, daß abnormes, alkaliresistentes Hb bei erworbenen Blutkrankheiten auftreten kann. Darüber hinaus ist jedoch die nähere Differenzierung dieses Blutfarbstoffes von Wichtigkeit. Handelt es sich dabei tatsächlich um Hb F oder liegt hier ein anderes Hb vor?

Diese Fragen mußten bis vor kurzem ungeklärt bleiben, weil die angetroffenen Hb-Mengen so gering waren, daß sie sich nicht näher analysieren ließen. Inzwischen stehen zwei Methoden zur Verfügung, die eine Identifizierung auch kleiner Beträge von abnormem Blutfarbstoff ermöglichen. Beim ersten Verfahren wird im Ablauf der Alkalizersetzung die Reaktionsgeschwindigkeit mittels der „fraktionierten Denaturierung" gemessen; beim zweiten Verfahren werden die immunbiologischen Differenzen der Hämoglobine unter Verwendung von spezifischen Antiseren erfaßt. Beide Methoden geben zuverlässige Resultate. Die serologische Methode hat jedoch den Vorteil, daß selbst Spuren von Hb F noch zu identifizieren sind. Während die „fraktionierte Denaturierung" Aussagen zuläßt, wenn mindestens 2 bis 3% alkaliresistentes Hb im Ansatz sind.

Mit der Methode der „fraktionierten Denaturierung" konnten Singer, Chernoff u. Singer[38] 3 Patienten (zersetzt wurde Oxy-Hb), wir 6 Patienten (zersetzt wurde Cyanhämiglobin) untersuchen. Chernoff prüfte mit der serologischen Methode eine erheblich größere Zahl von Patienten[10]. Alle Ergebnisse stimmen ausgezeichnet überein. *Sie zeigen, daß der abnorme, alkaliresistente Blutfarbstoff von erworbenen Blutkrankheiten identisch ist mit dem fetalen Hb.*

Diese Feststellung überrascht nicht sonderlich, weil wir soeben gelernt haben, daß der menschliche Organismus die Fähigkeit zur Bildung fetalen Hämoglobins keineswegs frühzeitig im Verlaufe seiner Entwicklung verliert — wie es bislang angenommen wurde —, sondern häufig bis ins hohe Alter behält. Ausdruck dessen sind die Spuren an Hb F, die bei zahlreichen gesunden Erwachsenen (allein) mit der serologischen Methode nachweisbar sind[10]. Die (vermehrte) Bildung von Hb F bei Blutkrankheiten beruht daher nicht notwendig auf dem Wiederaufleben einer (längst) erloschenen Funktionsleistung der Erythropoese. Vielmehr besteht die Möglichkeit, daß es zur *Aktivierung* eines ohnehin noch intakten Produktionsmechanismus kommt.

Was aber die (vermehrte) Bildung des fetalen Hämoglobins bei blutkranken Personen veranlaßt, *ist noch unbekannt*. Eigentlich können wir lediglich die Tatsache als solche registrieren. Immerhin ist die Vermutung möglich, daß die zur Grundkrankheit führende Noxe die abnorme Hb-Produktion irgendwie auslöst und unterhält. Die zeitliche Übereinstimmung, die zwischen Wirksamkeit der verschiedenen Schädlichkeiten und Dauer der abnormen Hb-Bildung häufig feststellbar ist, spräche hierfür. Eine unmittelbare Einflußnahme auf die Blutbildungsstätten ist aber nicht anzunehmen. Schon im Hinblick auf die Vielzahl

der Faktoren, die ursächlich in Betracht kämen, wäre diese Vorstellung unbefriedigend. Rich hat für die Thalassämia major die Ansicht vertreten, daß die Bildung des fetalen Hämoglobins dann einsetzt, wenn die Produktion von bleibendem Hb nicht ausreicht[35]. Es käme hier also ein kompensatorisches Geschehen zustande, auf Grund der Auswirkung homozygoter Erbfaktoren. Sollte diese Deutung sinngemäß für die erworbenen Blutkrankheiten zutreffen, dann müßten in erster Linie bei schweren Erkrankungen mit hochgradiger Anämie größere Beträge an Hb F vorkommen. Wir fanden aber keinerlei Beziehungen zwischen Menge des produzierten fetalen Hämoglobins und Grad der Anämisierung, so daß die Hypothese von Rich nicht ohne weiteres auf die erworbenen Blutkrankheiten übertragbar ist.

Bei dieser Sachlage haben wir untersucht, ob *extramedulläre* Blutbildungsherde bei den Patienten bestehen, die fetales Hämoglobin (vermehrt) im Blut haben. Sich hierüber ein Urteil zu bilden, erscheint deshalb wichtig, weil vielfach angenommen wird, daß das fetale Hb (beim menschlichen Feten) ausschließlich in Leber und Milz gebildet wird.

Wir haben daher in geeigneten Fällen Milzpunktionen durchgeführt. Außerdem haben wir nach Leber- und Milzschwellungen gefahndet, sowie auf das Vorkommen von „*embryonalen Blutbildern*" geachtet, die nach Hittmair[19] einen wichtigen Hinweis auf das Vorhandensein von extramedullären Blutbildungsherden geben können.

Alles in allem fand sich jedoch kein sicherer Anhaltspunkt dafür, daß das Hb F bei unseren Patienten außerhalb des Knochenmarkes gebildet wird. Zwar bestanden hin und wieder Milz-Leberschwellungen und einige Male ließen sich auch „embryonale Blutbilder" nachweisen, jedoch mußten diese Erscheinungen nicht auf das Vorhandensein von erythroblastischen Herden in Milz (Leber) bezogen werden. Insbesondere deshalb nicht, weil wir in den Milzpunktaten kein erythroblastisches Gewebe fanden. *Offenbar bestimmt den Hb-Typ nicht der Ort der Hb-Bildung, sondern die Organisationsform der Erythroblasten*[31]. Daß tatsächlich der fetale Hb-Typ im Knochenmark hergestellt werden kann, beweist im übrigen das Verhalten der Erythropoese bei Cooley-Anämie. Hier kann der Blutfarbstoff — bei enormer Knochenmarkserythropoese — bis zu 100% aus fetalem Hb bestehen.

Nichtabzusehen ist auch, welche Bedeutung das Hb F bei den Bluterkrankungen hat. Zwar existieren eine Fülle von Eigenschaften, durch die sich der fetale Blutfarbstoff vom bleibenden unterscheidet[3, 4, 5]. Jedoch sind die aufgefundenen Mengen an fetalem Hb so gering, daß diese Besonderheiten nicht irgendwie ins Gewicht fallen können. Es muß daher künftigen Forschungen überlassen bleiben, hier über Vermutungen hinauszukommen.

Zusammenfassung.

Der Blutfarbstoff von 47 Kindern und 58 Erwachsenen mit Blutkrankheiten wird auf das Vorhandensein abnormen Hämoglobins mittels einer hochempfindlichen Alkalidenaturierungsmethode (Zersetzung und Fällung von Cyanhämiglobin) untersucht. Es ergibt sich, daß alkaliresistentes

Hb bei zahlreichen Blutkrankheiten vorkommt: bei Infektanämie, Blutungsanämie, Verbrennungsanämie, rheumatischer Anämie, hyporegeneratorischer Anämie, Perniciosa, Leukämie u. a. Kinder besitzen das abnorme Hb wesentlich häufiger als Erwachsene, erste in 30%, letzte in 14% der untersuchten Fälle. Der Anteil des abnormen Hämoglobins am Gesamtblutfarbstoff ist gering, nur bei 4 Kindern und 2 Erwachsenen überschreitet er 3%, in weitaus der Mehrzahl der Fälle liegt er zwischen 0,5 und 2%. Zur näheren Analyse des abnormen Hämoglobins werden in 6 Fällen die Blutproben mit der Methode der „fraktionierten Denaturierung" geprüft. Dabei zeigt sich, daß das alkaliresistente Hb sich hinsichtlich der Zersetzungsgeschwindigkeit wie fetales Hb (Hb F) verhält, was für Identität der Blutfarbstoffe spricht.

Literatur.

[1] Beaven, G. H., H. Hoch u. E. R. Holiday: Biochemic. J. **49**, 374 (1951). — [2] Beaven, G. H., u. J. C. White: Nature **172**, 1006 (1953). — [3] Betke, K.: Mschr. Kinderheilk. **98**, 494 (1950). — [4] Naturwissenschaften **39**, 481 (1952); **40**, 60, (1953); **40**, 274 (1953). — [5] Klin. Wschr. **1953**, 573. — [6] Der menschliche rote Blutfarbstoff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954. — [7] Bianco, J.: Policlinico, Sej. prat. **54**, 103 (1948). — [8] Bischoff, H.: Mschr. Kinderheilk. **31**, 228 (1926). — [9] Bischoff, H., u. K. Breitländer: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **40**, 67 (1927). — [10] Chernoff, A. J.: Blood, **8**, 399, 413 (1953). — [11] Chernoff, A. J., u. K. Singer: Pediatrics **9**, 469 (1952). — [12] Drescher, H., u. W. Künzer: Arch. Gynäk. **182**, 698 (1953). — [13] Klin. Wschr. **32**, 92 (1954). — [14] Grainick, S.: Blood, **5**, 404 (1949). — [15] Harris, J. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **75**, 197 (1950). — [16] Haurowitz, F.: Z. physiol. Chemie **194**, 98 (1931). — [17] Heilmeyer, L., u. H. Begemann: Handbuch der inneren Medizin Bd. II. Blut und Blutkrankheiten. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951. — [18] Hentschel, A.: Münch. med. Wschr. **1928**, 1237. — [19] Hittmair, A.: Fol. haemat. (Leipzig) **70**, 163 (1950); Bull. schweiz. Akad. Med. Wiss. **6**, 440 (1950). — [20] Itano, H. A., u. J. V. Neel: Proc. Nat. Acad. Sci. USA **36**, 613 (1950). — [21] Itano, H. A.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA **37**, 775 (1951). — [22] Science (Lancaster Pa) **117**, 89 (1953). — [23] Jonxis, J. H. P.: Mschr. Kindergeneesk. **6**, 356 (1937). — 24 Kaplan, E. W., W. W. Zuelzer u. J. V. Neel: Blood **6**, 1240 (1951). — [25] Körber, E.: Diss. Dorpat 1866. Zbl. med. Wiss. **1867**, 117. — [2] Krüger, F. v.: Z. wiss. Biol. Abt. C **2**, 254 (1925). — [27] Krüger, F. v., u. W. Gerlach: Z. exper. Med. **53**, 233 (1926). — [28] Künzer, W., u. G. Breuninger: Z. Kinderheilk. **71**, 415 (1952). — [29] Künzer, W.: Z. Kinderheilk. **73**, 265 (1953). — [30] Klin. Wschr. **1953**, 585. — [31] Mschr. Kinderheilk. **102**, 89. — [32] Z. exper. Med. **124**, 465 (1954). — [33] Ponder, E., u. Ph. Levine: Blood **4**, 1264 (1949). — [34] Putignano, T., u. L. Fiore-Donati: Boll. Soc. ital. biol. sper. **24**, 277 (1948). — [35] Rich, A.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA **38**, 187 (1952). — [36] Roche, J., u. Y. Derrien: Sang **24**, 97 (1953). — [37] Sansone, G., u. F. Cusinano: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **26**, Fasc. 8, 1 (1950). — [38] Singer, K., A. J. Chernoff u. L. Singer: Blood **6**, 413, 429 (1951). — [39] Singer, K., u. A. J. Chernoff: Blood **7**, 47 (1952). — [40] Statement concerning a system of nomenclature for the varietes of human hemoglobin: Blood 8, 386 (1953). — [41] Vecchio, F.: Progr. med. Napoli **4**, 201 (1948). — [42] Wakulenko, J. L.: Arbeiten aus dem med. chem. Laboratorium der Universität Toms **2**, 1 (1910). — [43] Woerpel: Med. Klinik **1925 II**, 1610. — [44] Wundt, N.: Z. Kinderheilk. **43**, 297 (1927). — [45] Zannos, L.: Acta paediat. **42**, 305 (1953). — [46] Zeisel, H.: Z. Kinderheilk. **70**, 190 (1951).

Privatdozent Dr. Wilhelm Künzer, Universitäts-Kinderklinik, Würzburg.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 73—78 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. DE RUDDER).

Elektronenoptische Untersuchungen zur Verknöcherung*.

Von

G. WILHELM.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. August 1954.)

Der Vorgang der Calciumeinlagerung in die präparatorische Verkalkungszone ist ein seit langem untersuchtes Problem. Bisher wurde diese Frage auf lichtoptischem Wege angegangen. Man bediente sich dabei zur Darstellung des Calciums meist der Silberimprägnierung. Im Elektronenmiskroskop besteht durch seine anders gearteten physikalischen Gegebenheiten (Beugungsbedingungen) die Möglichkeit, das Calcium direkt sichtbar zu machen. Auch schien es reizvoll, die Kristallstruktur des in der präparatorischen Verkalkungszone ausfallenden Calciumsalzes zu untersuchen.

Methodik.

Für die Untersuchungen wurden Epiphysenfugen von jungen Ratten verwandt. Die Einbettung der Präparate erfolgte in einem von mir entwickelten neuen Einbettungsmittel. Dieses erlaubt es, frisches Gewebe ohne Fixierung und Entwässerung schnittfähig zu machen. Man bringt hierbei das Organstückchen in eine wäßrige Lösung verschiedener organischer Monomerer. Nach vollständiger Diffusion wird die Mischung in einem geeigneten Glasröhrchen zur Polymerisation gebracht. Die Konsistenz des Polymerisats entspricht ungefähr der von Plexiglas. Es können hiermit dünnste Schnitte angefertigt werden. Nach dem Schneiden läßt sich das Polymerisat in Sekunden durch Aufbringen des Schnittes auf eine Wasseroberfläche herauslösen[1].

Diskussion.

Bei dem Übergang vom ruhenden zum wachsenden Knorpel muß sich die Dichte der Knorpelzellen ändern, da nur so im Elektronenmikroskop ein größerer Kontrast gegenüber der Knorpelgrundsubstanz zustande

* Herrn Prof. Dr. DE RUDDER zum 60. Geburtstag.

Diese Arbeit wurde durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, ermöglicht. Ich möchte mich hierfür bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft herzlich bedanken.

[1] Die Versuche wurden im elektronenoptischen Laboratorium des Max-Planck-Institutes für Biophysik, Frankfurt a. M., ausgeführt. Dem Leiter des Institutes, Herrn Prof. Dr. Rajewsky, bin ich hierfür zu herzlichem Dank verpflichtet.

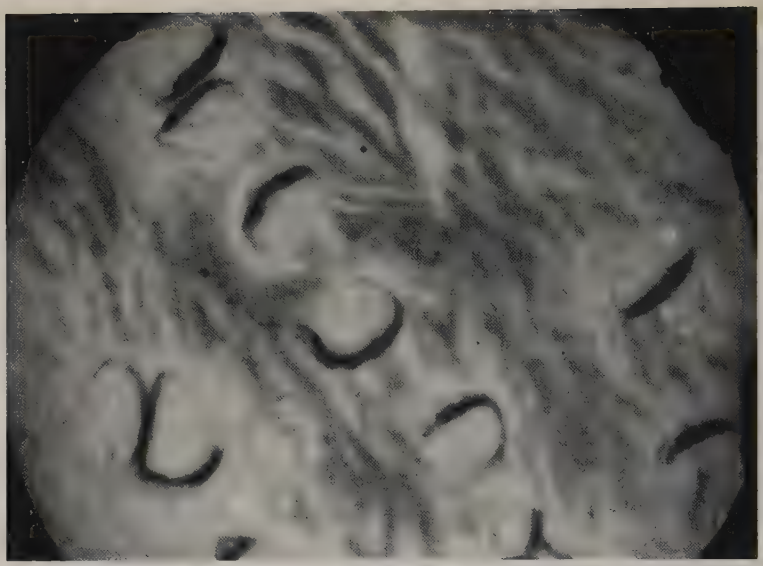


Abb. 1. *Ruhende Knorpelzellen.* Die Knorpelzellkapseln heben sich deutlich von den Zellen ab. (Vergr. 1300).

Abb. 2 *Übergang vom ruhenden Knorpel zur Wachstumszone.* Man erkennt, daß die Knorpelzellen in der Wachstumszone gegenüber der Knorpelgrundsubstanz kontrastreicher werden. Am linken oberen Bildrand sind die ruhenden Knorpelzellen zu sehen, rechts unten die beginnende Wachstumszone. Beim weiteren Fortschreiten über den Säulen- und Blasenknorpel nimmt der Kontrast zwischen Knorpelzellen und Knorpelgrundsubstanz bedeutend zu (Vergr. 1400).

kommen kann. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um Einlagerung von Substanzen mit höherem Atomgewicht. Der Kontrast verstärkt sich

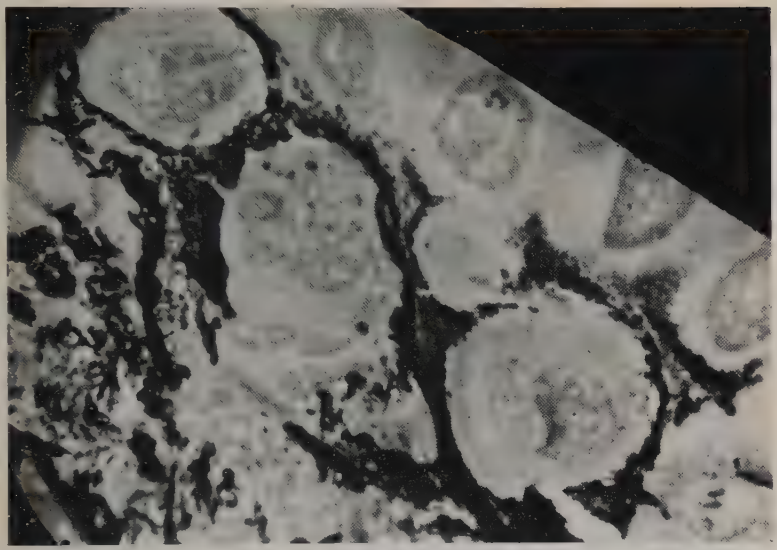


Abb. 3. *Beginn der Calciumeinlagerung.* Am rechten oberen Bildrand finden sich unverkalkte Blasenknorpelzellen, die nächste Knorpelzellreihe ist von Calciumsalzen umrahmt. (Vergr. 2200).

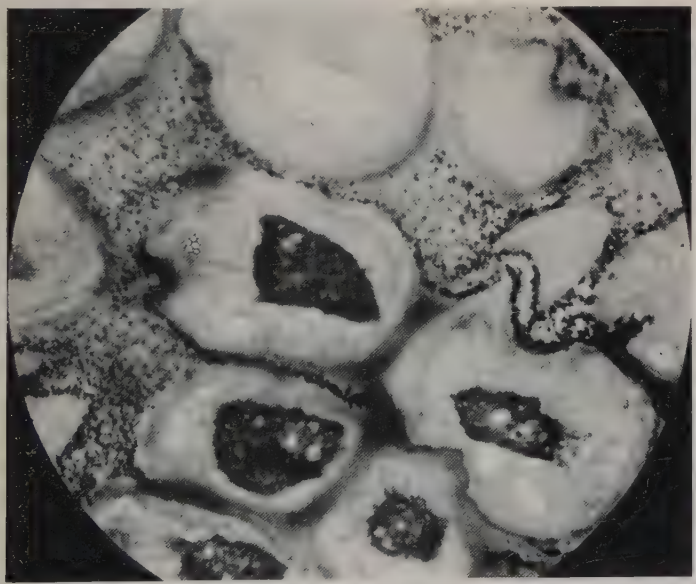


Abb. 4. *Calciumeinlagerung.* Es sei hier auf die dunklen kontrastreichen Knorpelzellen hingewiesen (Vergr. 1400).

fortlaufend bis zur präparatorischen Verkalkungszone. Hingegen zeigte die rachitische Knorpelzelle typische Unterschiede. Die Einlagerung dieser Substanz fehlt fast vollständig. Es kann somit angenommen

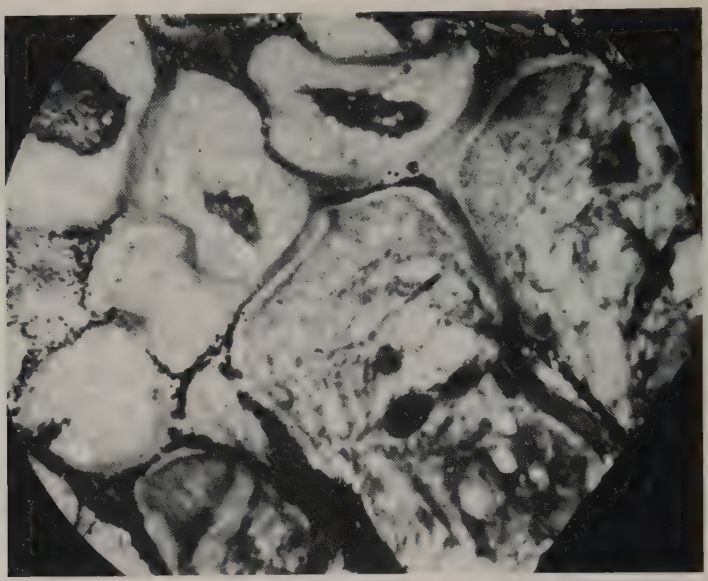


Abb. 5. Eröffnungszone. Man erkennt den erhaltenen Blasenknorpel. Von der unteren Seite her verschwinden die Grenzen der Knorpelzellen. Das Calciumsalz bleibt nur noch in Form von längsgerichteten Bälkchen stehen. Die Knorpelzelle ist nicht mehr sichtbar (Vergr. 800).

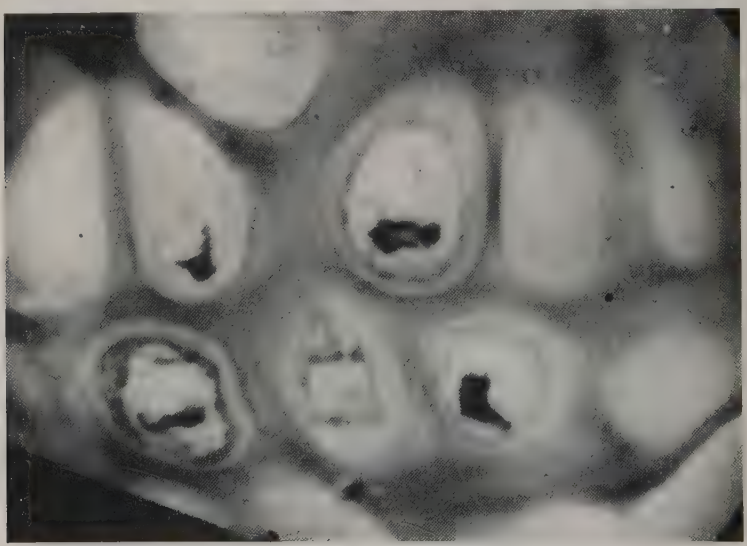


Abb. 6. *Blasenknorpelzellen aus einer rachitischen Epiphysenfuge* (Säugling). Die Zellen stellen sich kontrastarm dar. Es sind nur Reste der dunklen kontrastreichen Substanz vorhanden. (Vergr. 1200).

werden, daß die Knorpelzellen selbst am rachitischen Prozeß beteiligt sind. Es wird zurzeit versucht, mit der Röntgenabsorptionsanalyse Elemente aufzufinden, die sich in den Knorpelzellen besonders anreichern.

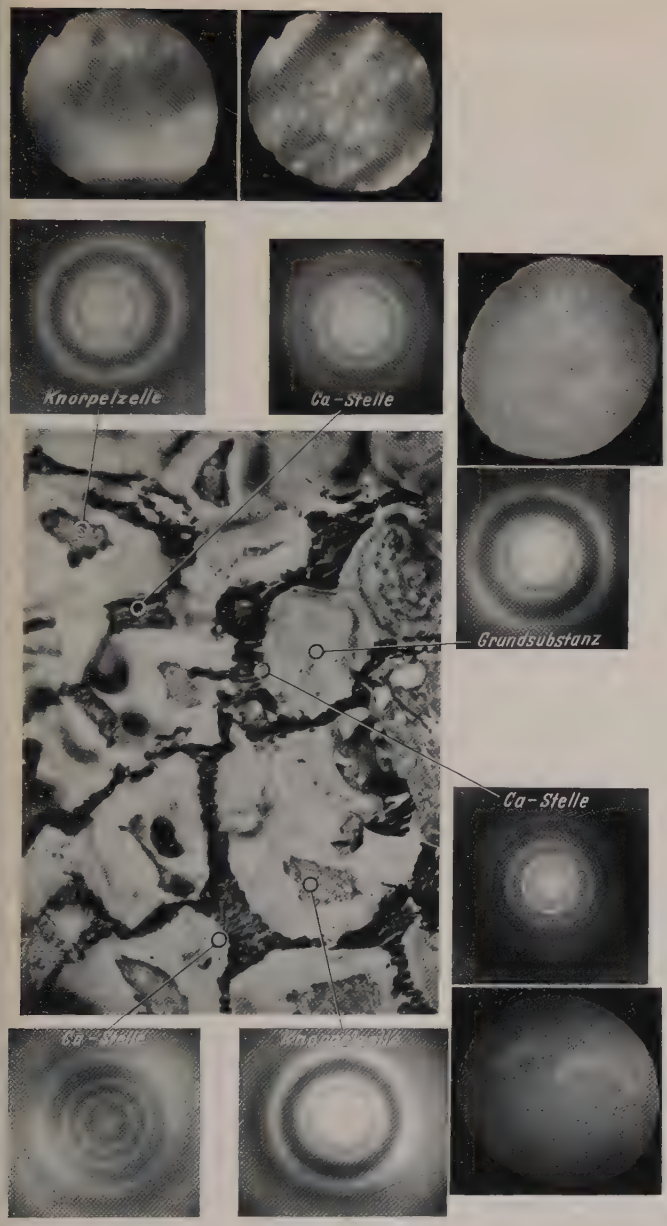


Abb. 7. Elektronenbeugungsaufnahmen aus der präparatorischen Verkalkungszone. Die Stellen, an denen die Beugungsaufnahmen gewonnen wurden, sind jeweils als kleine Kreise eingezeichnet und außerdem neben den Beugungsdiagrammen vergrößert dargestellt. Für die ausgefallenen Calciumsalze ergaben sich charakteristische Beugungsbilder. Es wurden Beugungsaufnahmen von reinem Apatit und zermahlenem Knochen hergestellt. Die Diagramme zeigten Übereinstimmung. Beugungsaufnahmen, die innerhalb der Knorpelzellen und der Grundsubstanz angefertigt wurden, ergaben keine charakteristischen Diagramme.

Die Ausfällung des Calciumsalzes geschieht nach den gewonnenen Aufnahmen innerhalb der letzten 3—4 Zellreihen des Blasenknorpels. Es ist auf den Bildern zu erkennen, daß sich das Calcium um die Knorpelzellen herum ablagert. Diese Ergebnisse stehen in einem gewissen Widerspruch zu der bisherigen Ansicht, nach welcher das Calcium nur in den längsgerichteten Zwischenräumen der Zellsäulen des Blasenknorpels ausfällt. Diese längsgerichteten Calciumablagerungen fanden sich erst in der Knorpeluntergangszone.

Die Elektronenbeugungsdiagramme zeigen eindeutig, daß das Calciumsalz schon in der präparatorischen Verkalkungszone in Form von Apatit vorliegt. Es konnten außerhalb dieser Zonen keine charakteristischen Beugungsdiagramme gewonnen werden. Man kann daraus schließen, daß das erste kristalline Calciumsalz, welches bei der Verknöcherung auftritt, schon Apatit ist.

Zusammenfassung.

Es werden elektronenoptische Aufnahmen und Elektronenbeugungsaufnahmen aus der präparatorischen Verkalkungszone gebracht. Zu folgenden Punkten wurden neue Ergebnisse gewonnen:

1. Charakteristische Unterschiede zwischen ruhender und wachsender Knorpelzelle.
2. Andersartiges Verhalten der Knorpelzelle bei Rachitis.
3. Räumliche Verteilung der Calciumsalze.
4. Kristallstruktur der Calciumsalze in der präparatorischen Verkalkungszone.

Literatur.

McLean, F. C., and W. Bloom: Calcification and ossification. Calcification in normal growing bone. Anat. Rec. 78, 333—359 (1940). — Lacroix, P.: L'Organisation des Os, Editions Desoer, Liège, 1949.

Dr. G. Wilhelm, Universitäts-Kinderklinik, Frankfurt a. M.-Süd, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 79—90 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Münster in Westf.
(Direktor: Prof. Dr. phil. Dr. med. H. Mai).

Über die Kombination von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten mit Extremitätenmißbildungen.

Von

Hans Schönenberg.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Dezember 1954.)

Zu den Dyscranio-Dysphalangien werden für gewöhnlich scharf umrissene Mißbildungssyndrome gerechnet, welche den *Gehirn*schädel und die Extremitäten betreffen. Es wären hier in erster Linie die Acrocephalosyndaktylie (Apert), der Typus Amstelodamensis (C. de Lange) und der Typus Rostockiensis (Ullrich-Feichtiger) zu nennen. Günther trennt vom Turmschädel die sogenannte „Acro-cranio-Dysphalangie" ab, worunter er einen Turricephalus mit Syndaktylien versteht, welchen er in 7 von 10 Beobachtungen antraf. Jaensch weist jedoch mit Recht darauf hin, daß häufig fließende Übergänge zwischen den verschiedenen Schädeldysostosen beobachtet werden können.

Unter den Mißbildungen des *Gesichts*schädels nehmen heute in der Literatur die Dysostosis mandibulo-facialis (Franceschetti-Zwahlen) sowie ihr verwandte Zustandsbilder einen breiten Raum ein. Bei der Durchsicht der hier zugehörigen Literatur ist ebenfalls eine häufige Beteiligung der Extremitäten auffällig.

So beschreibt Hanhart 2 Fälle von Peromelie mit Mikrogenie. Weitgehend ähnliche Beobachtungen wurden vorher bereits von Gruber, später von Martius u. Walter sowie von Becker mitgeteilt (vgl. auch bei Weyers). Bei der Dysostosis mandibulo-facialis sind häufig Spaltbildungen des harten und weichen Gaumens (vgl. die Zusammenstellung von Weyers) oder „hoher Gaumen" vorhanden. Letzterer wurde sogar von den Erstbeschreibern als typisch für dieses Mißbildungssyndrom angesehen. Die Acrocephalosyndaktylie zeigt nach Martischnig u. Thalhammer nahezu konstant einen faltenartig hochgewölbten, aber geschlossenen harten Gaumen und eine Spaltbildung im weichen Gaumen und der Uvula oder nur der Uvula allein. Nach Mengele handelt es sich bei diesen Anomalien jedoch um Mikroformen des Merkmals Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte. Weyers hat unlängst an Hand von 3 eigenen Beobachtungen über ein konstantes Merkmalsbild von Unterkieferspalt, Oligodontie und Hexadaktylie berichtet, wofür er die u. E. wenig glückliche, weil zu allgemeine Bezeichnung, Dysostosis acro-facialis vorgeschlagen hat. Hinzuweisen ist weiterhin auf die „Cranio-carpo-tarsaldystrophie (Fremman

und Sheldon, vgl. b. Otto) sowie auf die angeborene Zungen-Munddach-Verwachsung (Ankyloglossum superius, vgl. b. Cosack). Zu erwähnen wären schließlich in diesem Zusammenhang die Syndrome von Laurence-Bardet-Biedel, Marfan, Turner, Ehlers-Danlos und schließlich die Arthrogryposis (Rossi). Der Status Bonnevie-Ullrich kann hier außer Betracht bleiben, da nach der Konzeption von Ullrich seine Formalgenese durch den gestörten Liquorblasenmechanismus bedingt ist, was für die oben angeführten Syndrome wohl nicht zutrifft.

Dyscranien in Kombination mit apikalen Dysplasien sind also ohne Zweifel häufig. Nager u. Reyner haben deswegen in ihrer Klassifizierung der Kopfmißbildungen mit Recht eine Unterteilung vorgenommen in Anomalien, welche den Gehirn- bzw. Gesichtsschädel allein betreffen oder mit Dysphalangien kombiniert sind.

Es erscheint jedoch merkwürdig, daß die Kombination einer der häufigsten Mißbildungen im Gesichtsbereich, die Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (LKG-Spalte), mit solchen der Extremitäten wenig Beachtung findet und z. B. in der monographischen Darstellung von Nager u. Reyner überhaupt nicht angeführt wird. Dabei gehört die Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte nicht nur zu den am häufigsten beobachteten Mißbildungen überhaupt, sondern es finden sich bereits in der Literatur mancherlei Hinweise über die Vergesellschaftung von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten mit anderen Anomalien der äußeren Körperform bei den Trägern von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten oder deren Verwandten.

So hat Riechbietsch bereits 1910 über 1180 LKG-Spalten-Träger berichtet, von denen 122 weitere Mißbildungen aufwiesen. In der Literaturzusammenstellung von Gerke (1948) finden wir ebenfalls Angaben über das gleichzeitige Vorkommen von Spaltbildungen des Gesichtes mit anderen körperlichen Mißbildungen und erblichen Erkrankungen. Der Autor kommt mit 14,5% weiteren Mißbildungen bei den LKG-Spaltenträgern zu einem ähnlichen Prozentsatz wie Riechbietsch.

Haym, welcher im eigenen Untersuchungsmaterial von 413 Spaltenträgern zwar nur in 8 Fällen weitere Mißbildungen feststellen konnte, betont, daß — sofern Gesichtsspalten in Vergesellschaftung mit anderen Mißbildungen auftreten — zunächst der Kopf und dann die Extremitäten betroffen sind. Übermuth hat in einer Zusammenstellung unter 1181 Spaltenträgern insgesamt 31 mit Mißbildungen an den Fingern und Zehen erfaßt; Birkenfeld fand bei 204 Spaltenträgern 13 Gliedmaßenfehler; Sanders unter 392 Probanden 5, Schroeder unter 300 Fällen von LKG-Spaltenträgern ebenfalls 5 mit Extremitätenmißbildungen. Weitere Zahlenangaben stammen von Haug (555 Spaltenträger, 2mal zusätzliche Mißbildungen an den oberen Gliedmaßen), Heinemann (273 Fälle, 3 kombiniert mit Gliedmaßendefekten), Käppel (17 Spaltträger, davon 2 mit Syndaktylie und Polydaktylie der oberen Gliedmaßen), Krebs (111 Spaltträger, wovon 9 zusätzliche Extremitätenmißbildungen aufwiesen). Kasuistische Mitteilungen über das gleichzeitige Vorkommen von Lippen-Kiefer-Gaumenspaltenträger mit Dysphalangien liegen weiterhin von Engelhardt u. Pischinger, Birkenfeld, Gerke, Stroer, v. Verschuer, Grebe, Birsch-Jensen, Schmid u. Junker, Grebe u. Windorfer vor.

Das nach den Zahlenangaben von Übermuth errechnete Verhältnis von 38:1 (1180 Spaltträger, hierunter 31 mit gleichzeitigen Mißbildungen

an den Acren) zeigt nach v. Verschuer gegenüber der Erwartung eine vielfache Erhöhung, so daß an einen Zusammenhang zwischen den beiden Mißbildungsformen nicht gezweifelt werden kann. Hanhart betont ebenfalls, auf Grund von Beobachtungen über apikale Dysplasien (Klumpfüße), zusammen mit Gaumenspalte, Imbezillität, Strabismus convergens in einem und von rechtsseitiger Spalthand mit hochgradigem Spitzbogengaumen im anderen Falle die gemeinsame Phänogenese von

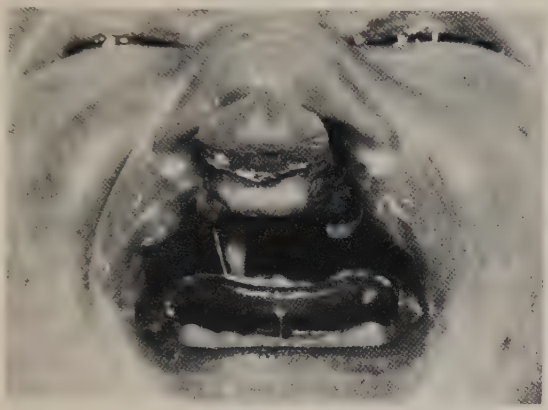


Abb. 1. Fall 1: Doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte.

Kopf- und Extremitätenmißbildungen, auf die künftig noch mehr geachtet werden sollte.

Vier eigene Fälle von Spaltbildungen im Lippen-Kiefer-Gaumenbereich mit gleichzeitigen Extremitätenmißbildungen, über die anschließend berichtet werden soll, sind durchaus geeignet, die Vorstellungen von Grube, v. Verschuer, Hanhart zu stützen. Die Mitteilung unserer Beobachtungen scheint uns auch deswegen angezeigt, als in der pädiatrischen Literatur über die Kombination von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten mit Extremitätenmißbildungen kaum berichtet worden ist, obgleich dieser Mißbildungskomplex für den Kinderarzt von einiger praktischer Bedeutung und von großem theoretischen Interesse ist.

Fall 1. Hans Br. Kr.Gesch. 1560/1953, geb. 12. 11. 1953, Klinikaufnahme am 13. 11. 1953.

F. A.: Vater 41 J., Mutter 33 J. alt. Die Eltern sind beide gesund. Keine Fehl- oder Frühgeburten vorausgegangen. Das Kind hat Geschwister im Alter von 10, 3 und 1½ Jahren, welche ebenfalls gesund und ohne irgendwelche Mißbildungen sind.

E. A.: Termingerechte Geburt, das Neugeborene hat gleich nach der Geburt geschrieen.

Befund: Neugeborener Säugling mit beidseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und leichter Mikrognathie (Abb. 1). — Plumpe undifferenzierte Ohrmuscheln. — An beiden Händen sowie am rechten Fuß (Abb. 2) Sechs-Gliedrigkeit durch Postminimus. — Gelenke frei beweglich. — Cor.: Über allen Ostien mäßig lautes systolisches Geräusch. Milz und Leber sind nicht abzugrenzen.

Röntgenaufnahme: Schädel von normaler Form, Größe und Struktur, Sella unauffällig. An der Wirbelsäule und an den Rippen sind keine Mißbildungen zu erkennen; Becken und Extremitäten sind normal dargestellt. Die Röntgenaufnahme der Hände und Füße zeigt, daß in den Postminimi keine Knochenkerne angelegt sind (Abb. 3).

Pneumo-Encephalogramm: ap-Aufnahme: Stärkere Asymmetrie der Schmetterlingsfigur, die linke Hälfte ist wesentlich größer als die rechte. Beiderseits knopfförmige Abrundung der oberen Ecken. Das Septum pellucidum ist nicht zu erkennen. Die beiden Hälften der Schmetterlingsfigur liegen breit auseinander, von unten nach oben wird der Abstand geringer. Dazwischen liegt der vergrößerte 3. Ventrikel (Abb. 4).

Abb. 2. Fall 1: Sechsgliedrigkeit durch Postminimus des rechten Fußes.

pa-Aufnahme: Die stärkere Asymmetrie der Seitenventrikel wird auch auf der pa-Aufnahme deutlich.

Seitenaufnahmen (rechts aufliegend): Nur ungenügende Darstellung des linken Seitenventrikels. Es zeigt sich jedoch eine beträchtliche Erweiterung im Bereiche des Ventrikeldreiecks. Stärkere Luftfüllung im Bereiche des Kleinhirns.

Linksaufliegende Seitenaufnahme: Es zeigen sich die gleichen Verhältnisse wie die rechts aufliegende Seitenaufnahme.

Encephalographische Diagnose: Ventrikelasymmetrie, Verdacht auf Balkenhypoplasie bzw. Balkenmangel.

EKG: Frequenz 143/min. $P_{1,2}$ abgeflacht, P_3 negativ, tiefes S_1 bei hohem R_3, QRS_2 geknotet, S-T Abgang normal, $T_{1\ 2,\ 3}$ abgeflacht. EKG-Diagnose: Funktionsänderung, Störung der intraventrikulären Erregungsableitung.

Der Säugling kommt im Alter von 5 Wochen an akutem Herzversagen zum Exitus letalis.

Auszug aus dem *Sektionsprotokoll* (in extenso): Stenose der Arteria pulmonalis mit nur kleiner warzenförmiger Ausbildung der Pulmonalklappen. Dilatation der dextroponierten Aorta. Hoher Septumdefekt. Hypertrophie der Muskulatur des rechten Ventrikels. Dilatation der rechten Herzhöhle.

Hirnsektion ist nicht erfolgt.

Fall 2. Renate Sc. Kr. Gesch. 1389/1953, geb. 26. 5. 1953, Zwillingskind, Klinikaufnahme am 8. 10. 1953.

F. A.: Vater 40, Mutter 33 Jahre alt, die Eltern sind beide gesund. Pat. hat einen 7jährigen gesunden Bruder sowie gesunde Zwillingsbrüder von 1½ Jahren. Der andere Zwilling ist ebenfalls gesund. Irgendwelche Mißbildungen weisen die Geschwister nicht auf, wie auch solche in der Verwandtschaft verneint werden.

E. A.: Termingerechte Geburt. Die Aufzucht des Säuglings erfolgte bislang wegen der vorhandenen multiplen Mißbildungen in einem Heim. Dort ist das Kind nur ungenügend gediehen. Die Überweisung erfolgt zur evtl. operativen Korrektur der vorhandenen Mißbildungen.

Status: 4½ Monate alter dystrophischer Säugling. Beidseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Abb. 5). — An beiden Händen sind die Finger 2, 3, 4 verwachsen,

zeigen verschmolzene Endglieder und Fingernägel (Abb. 6). An den Füßen sind die Zehen 3, 4, 5 verwachsen, die Endphalangen scheinen ebenfalls verschmolzen, ebenso die Nägel. Zehen 2 und 3 sind beiderseits nur im Grundglied verwachsen (Abb. 7). — An der Beugeseite beider Kniegelenke ausgedehntes Flügelfeld. An der Innenseite des rechten Kniegelenks pfenniggroßer Naevus pigmentosus. — Zwitterbildung: Die großen Labien sind nicht auszumachen. Die Vagina erscheint angelegt. Es zeigt sich weiterhin ein rudimentärer Penis bzw. hypertrophische Klitoris. — An Herz und Lungen ist kein besonderer Befund zu erheben. Das Abdomen ist weich und eindrückbar. Milz und Leber sind nicht abzugrenzen. Das neurologische Verhalten ist unauffällig. Das Kind fixiert und verfolgt seine Umgebung aufmerksam.

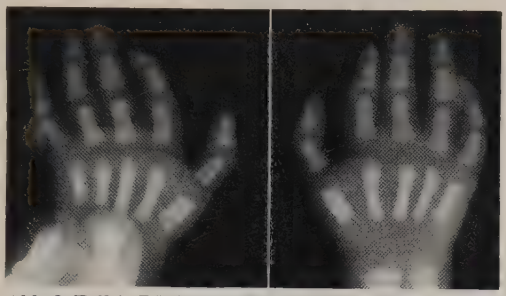


Abb. 3. Fall 1: Röntgenhandskelet, in dem Postminimus der rechten Hand ist kein Knochenkern erkennbar, der Postminimus der linken Hand ist nicht dargestellt.

Röntgenaufnahmen des gesamten Skeletsystems lassen keine weiteren sicheren Mißbildungen erkennen. Die Röntgenkontrolle der Hände ergibt, daß rechts die Endphalangen der Finger 2—4 vorhanden und offenbar nicht verschmolzen sind; links erscheint der gesamte Mittelstrahl im Vergleich zu dem der rechten Hand etwas plumper. Die Endphalangen von 3 und 4 links sind verschmolzen, wogegen die Endphalanx von 3 rudimentär erscheint (Abb. 8). Das Fußskelet ist beiderseits dem Alter entsprechend normal angelegt.

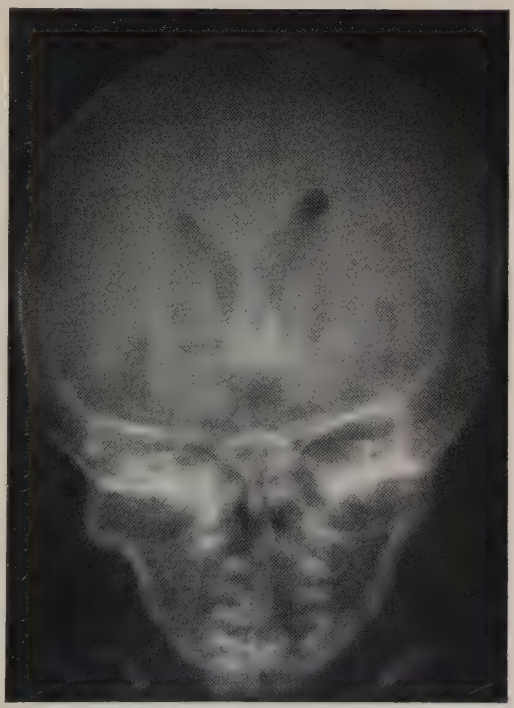


Abb. 4. Fall 1: Pneumoencephalogramm, ap-Aufnahme zeigt asymmetrische Erweiterung der Schmetterlingsfigur, die beiden Seitenventrikel erscheinen auseinandergerückt; encephalographische Diagnose: Verdacht auf Balkenhypoplasie bzw. Balkenmangel.

Der Säugling wird nach Abschluß der Beobachtung zur operativen Behandlung weiterverlegt. Eine Luftfüllung der Hirnkammern wurde nicht durchgeführt.

Fall 3. Alfons Sch. Kr.Gesch. 197/1951, geb. 25. 1. 1951, Klinikaufnahme 2. 2. 1951.

Abb. 5.

F. A.: Vater 47, Mutter 39 Jahre alt. Die Eltern sind nie ernstlich krank gewesen. Pat. hat 5 gesunde Geschwister im Alter von 10 J., 9 J., 8 J. (Zwillinge) und 4 Jahren. — Ein weiteres Geschwister ist gleich bei der Geburt an Asphyxie verstorben. Irgendwelche Mißbildungen oder Erbkrankheiten sind in der Familie nicht bekannt. — Die letzte Schwangerschaft verlief ohne Besonderheiten, die Mutter fühlte sich während der ganzen Zeit sehr wohl.

E. A.: Der Säugling wird wegen Aufzuchtschwierigkeiten der Klinik überwiesen.

Status: Reifes Neugeborenes. Doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, der Zwischenkiefer ist rüsselartig nach oben vorgewölbt. Breite Nasenwurzel, schmale Lidspalten. — Beiderseits Spalthand, Zeige- und Mittelfinger fehlen (Abb. 9). — An den Füßen zeigt sich links eine Syndaktylie zwischen 1 u. 2 sowie zwischen 3 u. 4; rechts eine Syndaktylie zwischen 3 und 4. — Die Herztöne sind rein, der Puls gut gefüllt. Lungen sind auskultatorisch ohne path. Befund. Abdomen: Leber und Milz sind nicht abgrenzbar. Neurologisches Verhalten regelrecht.

Abb. 6.

Abb. 7.

Abb. 8.

Abb. 5. Fall 2: Beiderseits Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte; beiderseits Verschmelzung des 2., 3. und 4. Fingers sowie der 3., 4. und 5. Zehe. Flügelfell im Bereiche beider Kniekehlen.

Abb. 6. Rechte Hand des 2. Falles: Verschmelzung des 2.—4. Fingers.

Abb. 7. Füße des 2. Falles: Verschmelzung der 2.—5. Zehe beiderseits.

Abb. 8. Fall 2: Röntgenaufnahme des Handskelets zeigt knöcherne Verschmelzung der Enphalangen links, die der rechten Hand sind offenbar übereinander projiziert.

Röntgenkontrolle: Der Mittelstrahl der rechten Hand fehlt völlig. Die vorhandene Grundphalanx des rechten Zeigefingers ist in den Daumenballen hineinverlagert. In der linken Hand sind die Grundphalangen alle 5 angelegt, wobei die des Zeigefingers wiederum in den Daumenballen hineinverlagert ist. Die übrigen Phalangen von 2 und 3 fehlen (Abb. 10). Die Röntgenaufnahmen des Fußskelets zeigen, daß die

Abb. 9.

Abb. 10.

Abb. 9. Fall 3: Beiderseits Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte sowie Spalthand, Zeige- und Mittelfinger fehlen.
Abb. 10. Fall 3: Röntgenaufnahme der Spalthände (s. Abb. 9 sowie Text).

Phalangen alle normal angelegt sind. Die Röntgenaufnahmen des übrigen Skeletsystems ergeben keine weiteren Besonderheiten.

Pneumo-Encephalogramm (Suboccipitalfüllung): ap-Aufnahme. Die linke Hälfte der Schmetterlingsfigur ist gegenüber rechts deutlich größer und zeigt Abrundung

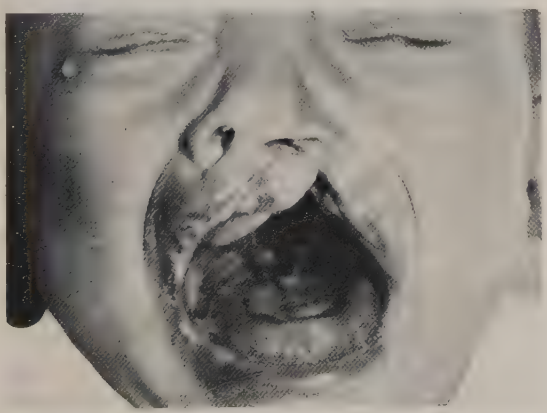


Abb. 11. Fall 4: Linksseitige Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte.

der oberen Ecke. Septum pellucidum ist nicht auszumachen, dafür zeigt sich ein schmaler, von den Seitenventrikeln gut (jedoch nicht sicher nach unten vom 3. Ventrikel) abgrenzbarer Luftstreifen. Keine Oberflächendarstellung.

pa-Aufnahme: Auch hier ist der linke Seitenventrikel gegenüber rechts deutlich erweitert. 3. Ventrikel deutlich vergrößert. Stärkere Luftansammlung im Bereich der Basiszysternen.

Seitenaufnahmen: Seitenventrikel erscheinen im ganzen plump. Stärkere Luftansammlungen im Bereich der Basiszysternen.

Encephalographische Diagnose: Ventrikelasymmetrie, Verdacht auf kommunizierende Septum pellucidum Cyste.

Der Pat. wird nach Abschluß der Beobachtung zur weiteren chirurgischen Behandlung verlegt.

Fall 4. Charlotte L. Kr.Gesch. 46/1953, geb. 28. 10. 1952, Klinikaufnahme am 29. 10. 1952.

F. A.: Vater 26, Mutter 22 Jahre alt. Die Eltern sind beide gesund. Pat. hat 2 Geschwister im Alter von 3½ und 1½ Jahren. Mißbildungen und Erbkrankheiten sind in der Familie nicht bekannt.

E. A.: Die Geburt erfolgte vorzeitig etwa 8 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin, Geburtsgewicht 1700 g.

Status: Unreifer Säugling, linksseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Abb. 11). — Die rechte Hand weist Syndaktylien zwischen dem 3. und 4. Finger auf. An der linken Hand fehlt der Mittelfinger (Abb. 12). Der rechte Fuß zeigt Syndaktylien zwischen der 2. und 3. Zehe, der linke Fuß solche zwischen 1 und 2 sowie zwischen 3 und 4 auf. Gelenke frei beweglich. Über Herz und Lungen ist kein pathologischer Befund zu erheben. Der Leib ist weich, Milz und Leber sind nicht abzugrenzen.

Abb. 12. Fall 4: Links Aplasie des Mittelfingers.

Die Röntgenaufnahme der linken Hand ergibt, daß die Grundphalanx des rechten Mittelfingers normal angelegt ist. Die Röntgenuntersuchung des übrigen Skeletsystems zeigt keine weiteren Besonderheiten.

Die Aufzucht des frühgeborenen Säuglings bereitet keine Schwierigkeiten und er wiegt im Alter von 4 Monaten 7 Pfund. Die jetzt vorgenommene *Pneumo-Encephalographie* zeigt bei etwa normal großem Ventrikelsystem eine mäßig große kommunizierende Septum pellucidum Cyste (Abb. 13).

Es handelt sich demnach bei unseren Beobachtungen zunächst um einen Säugling (Hans Br. Fall 1) mit doppelseitiger LKG-Spalte und beiderseitiger Hexadaktylie sowie Postminimus des rechten Fußes. Der Fall 2 (Renate Sc.) zeigt bei doppelseitiger LKG-Spalte eine beidseitige Löffelhand (MÜLLER) sowie beiderseits Löffelzehen. Der Säugling Alfons Sch. (Fall 3) weist bei doppelseitiger LKG-Spalte Spalthände sowie Syndaktylien an den Zehen auf. Bei dem 4. Fall (Charlotte L.) schließlich bestehen an der rechten Hand Syndaktylien, an der linken Hand fehlt der Mittelfinger. An den Zehen sind bei diesem Kinde Syndaktylien von unterschiedlicher Stärke und Lokalisation zu erkennen.

Als weitere Mißbildungen bestehen bei 3 Säuglingen (Fall, 1, 3, 4) pneumo-encephalographisch nachgewiesene Gehirnanomalien in Form von Balkenhypoplasie bzw. Septum pellucidum Cyste. Die Sektion bei dem Säugling Hans Br. (Fall 1) deckt das Vorliegen eines kombinierten Herzvitiums (FALLOTsche Tetralogie) auf. Der Säugling Renate

Sc. (Fall 2) zeigt im Bereiche beider Kniegelenke Pterygiumbildung. Bei diesem Kinde besteht außerdem Zwitterbildung.

Obgleich Bode u. Bauer in ihrer Abhandlung über die erbgenetisch bedingten Gliedmaßen- und Knochendefekte darauf hinweisen, daß unzweideutig die untere Extremität immer stärker betroffen ist als die obere, zeigt sich bei allen unseren Beobachtungen, daß die Hände, wenn

Abb. 13. Fall 4: Pneumo-Encephalogramm, normal große Schmetterlingsfigur, kleine kommunizierende Septum-pellucidum-Cyste.

nicht stärker, so doch wenigstens in gleichen Ausmaße beteiligt sind wie die Füße. Eine befriedigende Erklärung hierfür vermögen wir vorerst nicht zu geben.

Merkwürdig mag vielleicht auf den ersten Blick die Vielgestaltigkeit der acralen Dysplasien erscheinen; bei den einen Säuglingen handelt es sich um Überschußbildungen wie Polydaktylie, bei den anderen um Rückbildungsformen wie Syndaktylie, Spalthände, Spaltfüße etc. Müller weist jedoch nachdrücklich darauf hin, daß Überschuß- und Rückbildungsformen von einheitlichem Charakter sein können, da ihnen die Tendenz zur Abweichung von der normalen Form nach oben und unten zugrunde liegt. Es wäre hier auf die unlängst von Lehmann mitgeteilte Sippe von multiplen Mißbildungen an Händen und Füßen in Form von Syndaktylie, Fehlen eines Binnenstrahles, Verdoppelungstendenz und Brachydaktylie in 3 Generationen zu erwähnen. Grebe

betont ebenfalls, die mehr oder weniger große intrafamiliäre Variabilität für das Gebiet der Spalthand-Ektrodaktylie und beschreibt einen 36jährigen Mann mit einseitiger Ektrodaktylie (Fehlen des Mittelfingers) und Syndaktylie zwischen der 3. und 4. Zehe, dessen Sohn beiderseits Spalthände und Spaltfüße aufwies (weitere Literatur s. b. Bode u. Bauer).

Das Vorkommen von Hirnmißbildungen bei den Dyscranio-Dysphalangien ist keineswegs ungewöhnlich. Es sei hier insbesondere eine Beobachtung von Martischnig u. Thalhammer erwähnt, welche einen Säugling mit Acrocephalosyndaktylie, Gaumenspalte und pneumoencephalographisch nachgewiesener Aplasie des Corpus callosum beschreiben. Es ergeben sich hier also vielfache Beziehungen zu unseren Krankenbeobachtungen. E. Potter betont wiederum, daß Mißbildungen des Gehirns häufig mit Anomalien des Gesichtes angetroffen werden. Es nimmt deswegen nicht wunder, daß die Pneumo-Encephalographie bei drei unserer Beobachtungen Mißbildungen im Bereiche des Corpus callosum bzw. des Septum pellucidum aufdeckte.

Formalgenetisch handelt es sich bei den hier beschriebenen Extremitätenmißbildungen um eine Störung des primären gemeinsamen Blastems der Handanlage, also um Störungen der primitiven Handplatte sowie um solche im Bereiche der Handskeletanlage. (Das gleiche gilt mutatis mutandis für die Fußanomalien.) Aus dem primären Blastemgewebe formen sich bekanntlich die subcutanen Weichteile, Hautgebilde usw. Zugleich stellte es die Matrix für ein zweites Blastem dar, woraus sich das Handskelet entwickelt. Die Differenzierung des Skeletblastems erfolgt weitgehend unabhängig von der des äußeren Blastems.

Die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte stellt ebenfalls eine Hemmungsmißbildung dar, da sich hierbei die fetalen Gaumenfortsätze nicht bzw. nicht vollständig vereinigen. Lassen sich auch die übrigen bei unseren, 4 Krankenbeobachtungen vorhandenen Anomalien (Balkenhypoplasie, Septum pellucidum Cyste, Fallotsche Tetralogie, Zwitterbildung) ebenfalls unschwer als Hemmungsmißbildung deuten, so bereitet die Abschätzung der Mißbildungsentstehungsfrist (Grube) einige Schwierigkeiten. Die Vereinigung der fetalen Gaumenfortsätze ist für gewöhnlich bis zur 8. Fetalwoche erfolgt. Der Zeitpunkt für die Entstehung der bei unseren Krankenbeobachtungen vorhandenen Dysplasien an den Händen und Füßen liegt etwa bis zur 9. Woche. Die teratogenetische Determinationsperiode des kombinierten Herzvitiums ist jedoch etwas früher anzusetzen, da sich das Ventrikelseptum als letztes mit 7 Wochen schließt (Martischnig u. Thalhammer). Das äußere Genitale wiederum macht die entscheidenden Fortschritte Mitte der 10. bis Anfang der 12. Woche. Von der 7.—10. Woche sind nur geringe Veränderungen und keine Geschlechtsdifferenzierung festzustellen.

Das Corpus callosum erscheint während des 3. Fetalmonats. Die Determinationsperiode der offenbar häufig vorhandenen Hirnmißbildung im Rahmen der Dysostosis acro-facialis fällt demnach mit der für die Ausbildung der Spaltbildungen im Gesicht sowie der Extremitätendysplasien zusammen. Aus diesen kurz skizzierten embryologischen Überlegungen wird sowohl die Kombination von LKG-Spalten mit Extremitätenmißbildungen (Grube, v. Verschuer, Hanhart) einerseits als auch die häufige Beteiligung von Hirnmißbildungen bei Vorliegen von LKG-Spalten (E. Potter) andererseits verständlich. Das Herzvitium bzw. die Zwitterbildung sind als weitere fakultative Begleitmißbildungen zu werten.

Bezüglich der *Ätiologie* der bei unseren Beobachtungen vorhandenen Mißbildungen sind wir nur auf Vermutungen angewiesen. Die nicht seltene erbliche Bedingtheit der LKG-Spalte sowie der Gliedmaßendefekte ist hinlänglich bekannt (vgl. b. Lehmann u. Ritter, Bauer u. Bode). Von Interesse ist in diesem Zusammenhang eine Mitteilung von Stroer, worin er das Zusammentreffen von LKG-Spalten mit schweren Gliedmaßendefekten offenbar infolge Homocygotie der Hasenschartenanlage beschreibt. Der gemeinsame Urgroßvater der Eltern des Probanden war Träger einer Hasenscharte, die auch noch bei einer Schwester des mißbildeten Knaben, einer Base und einem Onkel aufgetreten waren. Hingegen sind bei unserem Krankenmaterial trotz sorgfältiger Anamnese in keinem Falle Hinweise für eine erbliche Verursachung gegeben. Das Vorliegen einer pleiotropen Genmutation, welche bei der Phänogenese multipler Abartungen von großer Bedeutung sein kann, bleibe dahingestellt. Nach Ullrich ist fernerhin bei der Genese multipler Abartungen die Induktion und Determination von Entwicklungsvorgängen durch Organisatorwirkung von Einfluß (vgl. b. Panse, Ullrich, Hövels).

Gliedmaßenfehlbildungen können bekanntlich auch beim Menschen durch nicht im Genotypus begründete äußere Faktoren ausgelöst werden. Hier wäre z. B. die Beobachtung von Engelhardt u. Pischinger (1939) anzuführen: Menschlicher Fetus mit doppelseitiger Hasenscharte, Mikromelie der oberen und unteren Extremitäten. Die Mutter wurde in Unkenntnis der Gravidität in der 5. und 6. Schwangerschaftswoche wegen eines Uterus myomatosus mit je einer Hautvolldosis bestrahlt. Weiterhin wäre hier die Mitteilung von v. Verschuer zu nennen: 35jähriger Mann mit LKG-Spalte und mißbildeten, z. T. fehlenden Gliedmaßen. Die Mutter des Probanden erlitt in der 3. Schwangerschaftswoche einen Unfall. Phänokopien erzeugende Einwirkungen (Embryopathien, Strahlenschäden, chemische oder physikalische Fruchtschädigung, Traumen) sind bei unserem Patientenmaterial nicht zu erurieren. Im Fall 3 wäre evtl. eine ovarielle Insuffizienz der 39jährigen Mutter in Erwägung zu ziehen.

Zusammenfassung.

An Hand von 4 eigenen Krankenbeobachtungen wird auf die überzufällige Häufung von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten mit Extremitätenmißbildungen hingewiesen. Formalgenetisch handelt es sich um eine Hemmungsmißbildung, deren teratogenetische Determinationsperiode bis zur 9. Schwangerschaftswoche anzusetzen ist. Diese Zeit erklärt ebenfalls das offenbar häufige Vorkommen von zusätzlichen Hirnmißbildungen, welche wir bei 3 Säuglingen pneumo-encephalographisch nachweisen konnten.

Nachtrag bei der Korrektur: Durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. de Rudder erhielt ich nach Abschluß des Manuskriptes Kenntnis von 2 ähnlichen Beobachtungen an der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt.

1. Frühgeburt, Spalte des weichen Gaumens, Verdoppelung des linken Daumens, Oesophagusatresie (der untere Stumpf des Oesophagus mündete auf der Höhe der Bifurkation in die Trachea), Analatresie, Dextropositio cordis ohne sonstige weitere Herzmißbildungen,

2. Frühgeburt, Lippenkiefergaumenspalte, Unterkieferhypoplasie, an beiden Kleinfingern Anhängsel, an denen noch kleine Nagelreste erkennbar sind, Klumpfüße beiderseits.

Literatur.

Bauer, K. H., u. W. Bode: Erbpathologie der Stützgewebe beim Menschen. In Handb. Erbbiologie des Menschen, Bd. III. Berlin 1940. — Becker, Kurt: Inaug.-Diss. Münster 1954. — Birkenfeld, W.: Zit. n. O. v. Verschuer. — Birsch-Jensen, A.: Zit. n. H. Grebe. — Cosack, G.: Z. Kinderheilk. **72**, 240 (1953). — Engelhart, A., u. H. Pischinger: Zit. n. O. v. Verschuer. — Gerke, J.: Münch. med. Wschr. **1943**, 712. — Med. Mschr. **2**, 470 (1948). — Grebe, H.: Z. menschl. Vererbgs.- u. Konstit.lehre **32**, 126 (1954). — Grebe, H., u. A. Windorfer: Dtsch. med. Wschr. **1954**, 149. — Gruber, G. B.: Morphologie der Mißbildungen. Jena 1937. — Erbarzt **9**, 75 (1941). — Günther, H.: Erg. inn. Med. **40**, 40 (1931). — Hanhart, E.: Arch. J. Klaus-Stiftg. Vererbungsforsch. usw. **25**, 531 (1950). — Haug, G.: Zit. n. O. v. Verschuer. — Haym, J.: Med. Mschr. **6**, 368 (1952). — Hövels, O.: Z. Kinderheilk. **73**, 532 (1953). — Jaensch, P. A.: Z. inn. Med. **7**, 426 (1952). — Käppel, E.: Zit. n. O. v. Verschuer. — Krebs, E.: Untersuchungen zur Vererbung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Berlin 1940. — Lehmann, W.: Acta genet. et statist. med. (Basel) **2**, 85 (1953). — Lehmann, W., u. R. Ritter: Erbpathologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. In Handb. Erbbiologie, Bd. IV/2. Berlin 1940. — Martischnig, E., u. O. Thalhammer: Helvet. paediatr. Acta **7**, 257 (1951). — Martius, G., u. S. Walter: Geburtsh. u. Frauenheilk. **14**, 558 (1954). — Mengele, J.: Zit. n. Bode u. Bauer. — Müller, W.: Die angeborenen Fehlbildungen der menschlichen Hand. Leipzig 1937. — Nager, F. R., u. J. P. de Reyner: Das Gehörorgan bei den angeborenen Kopfmißbildungen. Pract. Otorhino-laryng. Suppl. **2**, 1948 (Basel). — Otto, F. M. G.: Z. Kinderheilk. **73**, 240 (1953). — Potter, E.: Pathology of the Fetus and the Newborn. Chicago 1953. — Rieschbieth, H.: Zit. n. Bauer u. Bode. — Sanders, O.: Zit. n. Bauer u. Bode. — Schroeder, C. H.: Zit. n. Gerke. — Stroer, E.: Erbarzt **7**, 101 (1939). — Ullrich, O.: Erg. inn. Med. NF **2**, 412 (1951). — Verschuer, O. v.: In Bauer-Fischer-Lenz, Bd. I/2, Erbpathologie. Erbarzt **9**, 1 (1941). — Weyers, H.: Fortschr. Röntgenstr. **77**, 562 (1952). — Dtsch. Zahn- usw. Heilk. **13**, 437 (1950). — Z. Kinderheilk. **69**, 207 (1951).

Dr. med. H. Schönenberg, Universitäts-Kinderklinik Münster in Westf.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 91—106 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Münster i. Westf. (Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Mai).

Herzbeteiligung bei Poliomyelitis.

Von

G. Schaper und B. S. Schultze-Jena.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. November 1954.)

Veränderungen der Herz- und Kreislauftätigkeit bei Poliomyelitis sind zwar schon vereinzelt in den älteren Monographien erwähnt worden, doch wurde diesen Funktionsstörungen keine besondere Beachtung geschenkt. Dies mag zum Teil daran gelegen haben, daß in den früheren Jahren der Poliomyelitisforschung andere Symptome und besondere Verlaufsformen das klinische Interesse in stärkerem Maße beanspruchten. Den *ersten Hinweis* für eine Herzbeteiligung bei Poliomyelitis finden wir in den Arbeiten von Müller, dessen aufmerksamer Beobachtung es nicht entgangen war, daß auch Veränderungen der Herzaktion auftraten.

Denkt man sich in die Jahre des Beginns der Poliomyelitisforschung zurück, als noch die Lähmungen als das Leitsymptom der Erkrankung angesehen wurden, dann wird man auch die Äußerung Wernstedts richtig verstehen können, der erwähnt, daß er irgendeinen Fall von Herzlähmung nicht beobachten konnte. Im Hinblick auf die Untersuchungen Müllers betont jedoch Wernstedt, „daß die Zentren, die die Herztätigkeit regeln, durch direkte Insulte infolge der Krankheit getroffen werden können ...“.

Die Kasuistik bei Müller und Wernstedt zeigt uns in eindrucksvoller Weise, daß man auch schon seinerzeit die Bedeutung extrakardialer Faktoren für die im Verlauf einer Poliomyelitiserkrankung auftretenden Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit in Betracht gezogen hat. In der ausführlichen Monographie von Wernstedt werden Veränderungen der Herzfrequenz angeführt, die sowohl in einer ungewöhnlichen Beschleunigung als auch in einer exzessiven Verlangsamung sowie in einer stärkeren Labilität bestanden. So wird über einen 11jährigen Jungen berichtet, bei dem eine Tachykardie von 144 min festzustellen war, die zu der Körpertemperatur von 38,4° in einem auffälligen Gegensatz stand. Bei der Autopsie wurde neben einer Pneumonie des rechten Unterlappens eine parenchymatöse Degeneration und eine Dilatation des Herzens gefunden. Während in diesem Falle nicht sicher zu entscheiden war, ob die Tachykardie durch die Pneumonie bedingt sein konnte, sind die Verhältnisse, die eine zentralnervöse Regulationsstörung als Ursache für die unregelmäßige Herztätigkeit wahrscheinlich machen, in einem weiteren Falle Wernstedts klarer. Hier zeigte sich bei einem 11 Jahre alten

Mädchen, dessen Erkrankung ebenfalls tödlich endete, eine erhebliche Pulslabilität dergestalt, daß ein nur etwas beschleunigter Puls innerhalb weniger Augenblicke beträchtlich an Frequenz zunahm, um dann wieder langsam zu werden, so daß der in dieser Form zustandegekommene Pulsrhythmus an den Cheyne-Stokesschen Atemtypus erinnerte.

Diese allgemein gehaltenen Hinweise auf eine Beeinflussung der Herzaktion — eingehendere Untersuchungen waren seinerzeit noch nicht in gleichem Maße möglich wie heute — fanden jedoch in den folgenden Jahren zunächst noch keine wesentliche Beachtung. So schrieb Morawitz noch 1934, daß die Pulskurve dem Fieber adäquat verlaufe, während Fanconi 1944 in seiner Monographie mitteilte, daß *Tachykardien nur ganz selten* beobachtet wurden — abgesehen von agonalen oder dyspnoischen Zuständen durch Intercostalmuskel- oder Zwerchfellähmung —, daß hingegen Bradykardien unter 613 Fällen 86mal aufzufinden waren, die in einem gewissen Prozentsatz mit dem zweiten Fieberanstieg zusammenfielen, um dann in der Rekonvaleszenz zur Norm zurückzukehren.

Fanconi vermutet, daß diese Bradykardien Ausdruck einer entzündlichen Vaguskernreizung sein könnten, zumal eine Hirndrucksteigerung auszuschließen war, da der Liquordruck in diesen Fällen im Durchschnitt nur 180 mm H_2O betrug.

Tabelle 1. *Übersicht der bisher bei Poliomyelitis vorgenommenen EKG-Untersuchungen und Prozentsatz der Veränderungen.*

Autor	Jahr	Anzahl der Patienten	EKG-Veränderungen
Battro und Mitarbeiter	1945	38	10,5%
Gefter und Mitarbeiter	1947	226	14,2%
Holländer	1947	210	22,0%
Schmidt-Kessen	1949	43	20,9%
Kuhn	1949	18	55,0%
Borowski	1949	45	46,7%
Bradfort und Mitarbeiter	1950	155	12,0%
Laake	1951	265	31,7%
Bengtsson und Mitarbeiter	1952	128	15,6%
Dönhardt	1953	472	43,6%
	1945—1953	1600	27,0%
Untersuchungen an Kindern			
Joos und Mitarbeiter	1950	23	34,9%
Frischknecht und Mitarbeiter	1950	52	40,3%
Mule und Mitarbeiter	1951	40	52,0%
Salmi und Mitarbeiter	1952	62	27,2%
Rose	1952	55	20,1%
Bengtsson und Mitarbeiter	1952	72	4,2%
Uflacker	1954	62	34,0%
Eigene Untersuchungen	1952	54	51,8%
	1950—1952	420	33,1%

Weitere Aufschlüsse über die Häufigkeit und den Grad der Herzbeteiligung bei der Poliomyelitis waren demnach nur durch Anwendung entsprechender klinischer Untersuchungsverfahren zu erwarten, und es hat viele Jahre gedauert, bis hierzu elektrokardiographische Untersuchungen in größerem Rahmen vorgenommen wurden.

Die ersten elektrokardiographischen Untersuchungen bei Poliomyelitis wurden, soweit wir es der uns erreichbaren Literatur entnehmen konnten, von Duvoir und Mitarbeiter sowie von Franke mitgeteilt. Duvoir und Mitarbeiter fanden in ihrem 1941 veröffentlichten Fall einen Vorhof-Kammerblock mit wechselnder Form des Kammerteils. Franke beschrieb 1942 neben Rhythmusstörungen ebenfalls Deformierungen des Kammerteiles bei einem sterbenden Poliomyelitispatienten.

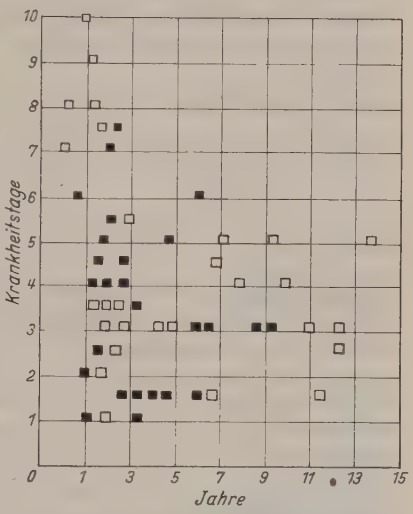


Abb. 1. Lebensalter und Krankheitstag mit ■ und ohne □ Funktionsänderung im EKG.

Nachdem Larson sowie Saphir u. Wile durch ihre histopathologischen Untersuchungen auf das häufige *Vorkommen entzündlicher Herzmuskelveränderungen* bei Poliomyelitis hingewiesen hatten, wurden in vermehrtem Maße elektrokardiographische Untersuchungen an Erwachsenen und Kindern vorgenommen. Eine Übersicht über die Zahl der bisherigen Untersuchungen sowie über die Häufigkeit der von den einzelnen Autoren angetroffenen Veränderungen gibt die Tabelle 1.

Um auch durch eigene Untersuchungen ein Urteil über Art und Häufigkeit der Herzbeteiligung zu gewinnen, nahmen wir während der Poliomyelitishäufung im Sommer des Jahres 1952 bei 54 von insgesamt 150 Kindern elektrokardiographische Untersuchungen vor. Dies schien uns auch zur Klärung der Frage wichtig zu sein, ob es, wie z. B. von Ludden u. Edwards vermutet wird, Poliomyelitisepidemien gibt, die sich durch eine kardiale Mitbeteiligung besonders auszeichnen. Da unsere Patienten bis auf wenige Ausnahmen nach kurzer Beobachtungszeit in andere Krankenhäuser zur Weiterbehandlung verlegt werden mußten, konnten wir bei der Mehrzahl der Kinder keine Verlaufsuntersuchungen ausführen. Das Alter der Kinder lag zwischen 3 Monaten und 14 Jahren 6 Monaten.

Die Untersuchungen wurden an verschiedenen Erkrankungstagen ausgeführt, bei dem überwiegenden Teil innerhalb der ersten Stunden nach Einweisung in die Klinik, nachdem die Diagnose auf Grund der üblichen klinischen Untersuchungen als gesichert angesehen werde konnten.

In der Abb. 1 haben wir das Alter, den Krankheitstag sowie die Verteilung der pathologischen EKG-Befunde dargestellt.

Von den 54 Kindern hatten 23 Lähmungen im Spinalbereich, 22 eine aparalytische Erkrankungsform und 9 eine Bulbärparalyse. Bei den 23 Kindern mit Lähmungen im Spinalbereich fanden wir 8mal, bei den 22 aparalytisch erkrankten 14mal und bei den 9 an der bulbären Verlaufsform erkrankten 6mal vom Normalbefund abweichende Elektrokardiogramme. Die Anzahl, die Art und die Verteilung der einzelnen EKG-Befunde auf die verschiedenen Manifestationsformen gibt die Tabelle 2 wieder.

Insgesamt sahen wir bei 28 *Kindern pathologisch veränderte Aktionsstromkurven,* was einem Prozentsatz von 51,8 entspricht. Hierbei blieben jedoch die in Tabelle 2 aufgeführten Fälle mit *Sinustachykardie* und *Sinusbradykardie* unberücksichtigt.

Tabelle 2. *Die Verteilung der EKG-Befunde auf die einzelnen Manifestationsformen der Poliomyelitis.*

EKG-Befunde	Verlaufsform			Summe
	spinal paralytisch	bulbär	aparalytisch	
Sinusrhythmus	8	1	6	15
Sinustachykardie	14	3	13	30
Sinusbradykardie	3	2	3	8
Supraventr. Tachykardie	—	—	1	1
QRS-Knotung und Verbreiterung	1	—	1	2
QT obere Grenze der Norm	3	—	1	4
QT 20% verlängert	7	2	7	16
ST-Verlagerung	7	2	8	17
T-Abflachung	6	—	6	12
U-Welle	1	—	1	2
Ventr. Extrasystolie	—	—	1	1
Auric. Extrasystolie	2	1	—	3
A.v.-Rhythmus	2	1	—	3

Der Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß Veränderungen im Bereich der Kammernachschwankung am häufigsten vorhanden waren, und zwar in 17 Fällen durch Verlagerung des ST-Abgangs.

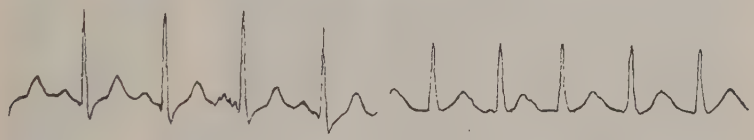
Der Vergleich der Häufigkeit dieser Veränderung bei den einzelnen Erkrankungsformen ergab keine Bevorzugung irgendeiner Manifestationsform und betrug in jeder Gruppe rund $^1/_3$ der Fälle. Abflachung und negativer Verlauf der T-Zacke waren 18mal zu beobachten und zwar je 6mal bei den 3 Verlaufsformen. Bei der Mehrzahl bestand auch fast immer eine Verlängerung der QT-Dauer, die in 4 Fällen an der oberen Grenze der Norm lag und in 16 Fällen über 20% der Norm betrug. Die Verteilung der Fälle mit verlängerter QT-Dauer war bei den einzelnen Erkrankungsformen annähernd gleich.

Störungen der Erregungsbildung, die sich, wenn sie mit Arrhythmien verbunden waren, schon durch Auskultation oder Palpation erkennen ließen, wurden bei 8 Kindern beobachtet.

Einmal fand sich eine supraventrikuläre Tachykardie, einmal eine ventrikuläre Extrasystolie, 3mal eine aurikuläre Extrasystolie und 3mal ein Knotenrhythmus. Verbreiterungen und Knotungen von QRS, die auf eine Störung der intraventri-

kulären Erregungsausbreitung hinweisen, konnten wir je einmal feststellen. Bei 15 Kindern bestand ein nach Alter, Frequenz und Körpertemperatur als normal anzusehender Sinusrhythmus. 30 Kinder hatten eine *Sinustachykardie*, die erheblich über der der Körpertemperatur entsprechenden Frequenz lag, die aber zumindest in der Hälfte der Fälle durch die bei der Untersuchung eingetretene Unruhe bedingt war.

Dies ließ sich durch Vergleich der vor und nach der EKG-Untersuchung palpatorisch ermittelten Pulsfrequenz objektivieren. Bei den übrigen Kindern mit Sinustachykardie und der einmal registrierten supraventrikulären Tachykardieform war jedoch weder vor, während noch nach der EKG-Untersuchung eine Frequenzänderung fetszustellen. Die *Sinusbradykardien*, die wir 8mal nachweisen konnten,



a b

Abb. 2a u. b. a Sinustachykardie. b Supraventrikuläre Tachykardie.

waren in 7 Fällen mit anderen Störungen der Erregungsbildung und Erregungsausbreitung kombiniert, so daß sie mit größerer Wahrscheinlichkeit als die Sinustachykardien — abgesehen von den exzessiven Tachykardieformen — in pathologischem Sinne gedeutet werden konnten.

Elektrokardiographische Untersuchungen an erwachsenen Poliomyelitispatienten, die bisher bei mehr als 1600 vorgenommen wurden, ergaben in ca. 27% pathologische Veränderungen der Herzaktionsstromkurven. An Kindern, allerdings bei einer erheblich geringeren Gesamtzahl, durchgeführte EKG-Untersuchungen zeigen nach den bisherigen Ergebnissen, daß im Kindesalter der Prozentsatz dieser Veränderungen ungefähr gleich groß ist. Unsere Ergebnisse mit 51,8% stimmen mit den Zahlen von Mule und Mitarbeiter, Kuhn u. Borowski annähernd überein.

Berücksichtigt man weiterhin, daß die in Tabelle 1 angeführten EKG-Veränderungen an Patienten erhoben wurden, die während verschiedener Epidemien und an verschiedenen Orten bzw. Erdteilen erkrankt waren, dann läßt sich bisher kein Anhalt für die Richtigkeit der Vermutung Ludden u. Edwards auffinden, daß sich evtl. einzelne Epidemien in besonderem Maße durch kardiale Mitbeteiligungen auszeichnen sollen. Den in den Jahren 1945—1953 vorgenommenen EKG-Untersuchungen ist vielmehr zu entnehmen, daß in den einzelnen Epidemien durchschnittlich in ca. $^1/_3$ der Fälle auch eine Herzbeteiligung vorhanden war, deren Zustandekommen jedoch bisher in einwandfreier Weise noch nicht geklärt werden konnte.

Wie verschieden die EKG-Veränderungen bei den einzelnen Erkrankungsformen sein können, zeigen die Abb. 2—4.

Abb. 2a Krkbl. Nr. 1152/52 ♂ 3,9 Jahre. 7. Krankheitstag eines mit bulbären Symptomen eingewiesenen Kindes, 40 min ante exitum. Tiefe Somnolenz, be-

ginnende Schluck- und Atemlähmung, Atmung frequent und oberflächlich. Liquor 240/3 Zellen, Temp. 39,4. Rechtstyp, Sinustachykardie 187/min, QT verlängert.

Abb. 2b. Krkbl. Nr. 1097/52 ♀ 5,9 Jahre. 6. Krankheitstag bei bulbärem Verlauf, 30 min ante exitum. Tiefe Somnolenz, Atmung noch ungestört. Liquor 53/3 Zellen, Temp. 40,0. Normaltyp, supraventrikuläre Tachykardie, Frequenz 220/min.

Abb. 3a. Krkbl. Nr. 1188/52 ♂ 8,8 Jahre. 8. Krankheitstag bei spinalparetischer Verlaufsform. Liquor 1170/3 Zellen, Temp. 37. Palpatorisch: unregelmäßige Herzaktion durch vereinzelt ausfallende Pulsschläge, die anfänglich nicht bestand

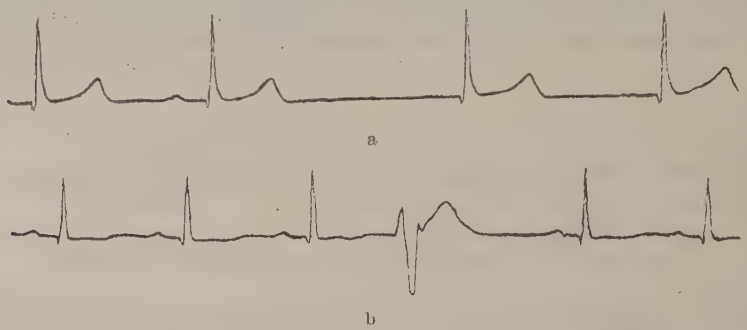


Abb. 3a u. b. a a-v. Ersatzrhythmus. b Kompensierte Extrasystole.

Abb. 4a u. b. EKG von Geschwistern am 3. bzw. 4. Krankheitstag. a Sinustachykardie. b Sinustachykardie mit ST-Senkung und Verlängerung der elektrischen Systole.

und vom 14. Krankheitstag an nicht mehr nachweisbar war. Rechtstyp. Ersatzrhythmus vom mittleren a-v. Knotenteil.

Abb. 3b. Krkbl. Nr. 1193/52 ♂ 9,10 Jahre. 10. Krankheitstag bei aparalytischer Verlaufsform. Liquor 3360/3 Zellen. Temp. 39,2. Palpatorisch und auskultatorisch unregelmäßige Herzaktion durch vorzeitiges Einsetzen von Herzschlägen, die ab 15. Krankheitstag nicht mehr festzustellen war. Rechtstyp. Ventrikuläre Extrasystolie.

Abb. 4a. Krkbl. Nr. 1117/52 ♂ 1,7 Jahr, Bruder von 3 a, am 3. Krankheitstag bei aparalytischer Verlaufsform. Fieber 40,0. Frequenz 136/min, Normaltyp, Sinustachykardie.

Abb. 4b. Krkbl. Nr. 1088/52 ♂ 3,5 Jahre. 4. Krankheitstag bei bulpärer Verlaufsform 2 Std ante exitum. Fieber 40,7. Rechtstyp, Frequenz 170/min. ST-Verlauf muldenförmig gesenkt, QT 20% verlängert.

Bei 4 Patienten von insgesamt 15 verstorbenen hatten wir die Möglichkeit, den Herzmuskel histologisch zu untersuchen, von weiteren 8 Patienten verfügen wir über eine makroskopische Beschreibung des Herzens. Die Untersuchung des Herzmuskels in 4 Fällen hat folgendes ergeben:

1. 3,5 Jahre alt, gestorben am 4. Krankheitstag an bulbärer Verlaufsform. Es handelt sich um den Patienten, dessen EKG in Abb. 4b wiedergegeben ist.

Makroskopisch: Gewicht des Herzens 85 g (normal 66 g), Dilatation der Herzhöhlen, petechiale subepikardiale Blutungen, Myokard blaßrot, feucht, trübe.

Mikroskopisch (2 Präparate Hämatoxylin und Eosin, 2 Präparate Scharlachrot): Die Cytoarchitektur des Herzmuskels ist in allen Präparaten gut erhalten, ebenfalls die Querstreifung der Herzmuskelfasern. Ganz vereinzelt sieht man einige sehr kleine perivasculäre Ansammlungen von polymorphkernigen Leukocyten. Keine Verfettung der Herzmuskelfasern.

2. 5,3 Jahre. Gestorben am 6. Krankheitstag an Bulbärparalyse.

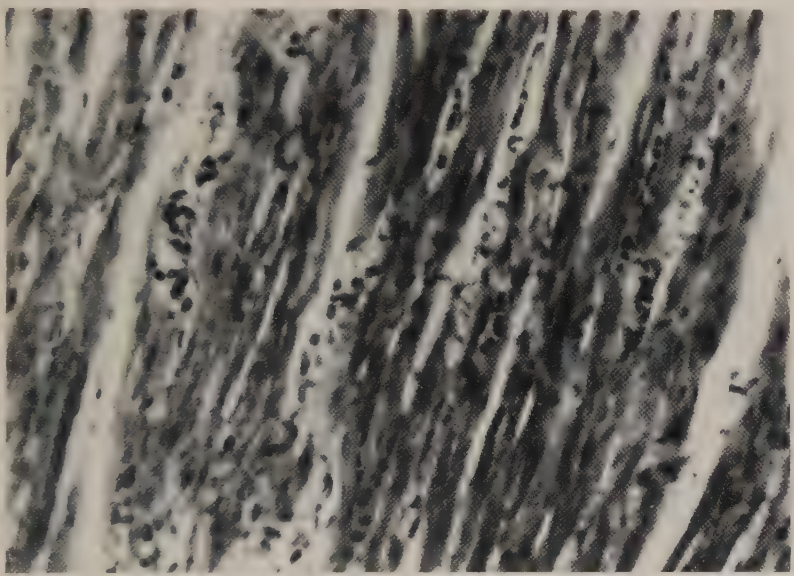


Abb. 5. Herzmuskel bei Poliomyelitis (Hämatoxylin — Eosin): Herdförmige kleine Ansammlungen von polymorphkernigen Leukocyten im Interstitium.

Makroskopisch: Gewicht des Herzens 95 g (normal 88 g). Muskulatur trübe, hellrot. Akute seröse Myokarditis, subepikardiale Blutungen über der Hinterwand des Herzens.

Mikroskopisch (4 Präparate Hämatoxylin und Eosin. 2 Präparate Scharlachrot): Die Herzmuskelfasern und ihre Kerne sind gut erhalten, aber durch Ödem auseinandergedrängt. Blutungen und Nekrosen des Herzmuskels sind nicht zu finden. Diffus verteilt im Interstitium sieht man in geringer Anzahl polymorphkernige Leukocyten.

3. 8 Wochen alt. Gestorben am 4. Krankheitstag an Bulbärparalyse.

Makroskopisch: Gewicht des Herzens 32 g (normal 23 g). Dilatation der Herzhöhlen, besonders des rechten Ventrikels. Petechiale subepikardiale Blutungen bis Linsengröße über der Vorder- und Hinterwand des Herzens. Myokard blaßrot und feucht. Trübung des Parenchyms.

Mikroskopisch (4 Präparate Hämatoxylin und Eosin): Man erkennt eine diffuse, feintropfige Verfettung der Herzmuskelfasern, deren Kerne gut erhalten sind. Im Interstitium sieht man, diffus verteilt, verschiedene kleine herdförmige Ansammlungen von polymorphkernigen Leukocyten (s. Abb. 5).

4. 3,8 Jahre alt. Gestorben am 4. Krankheitstag an Bulbärparalyse.

Makroskopisch: Gewicht des Herzens 95 g (normal 69 g). Dilatation der Herzhöhlen, besonders des rechten Ventrikels. Epikard zart und blaß. Feuchtes, getrübtes Myokard mit deutlicher Venenzeichnung.

Mikroskopisch (3 Präparate Hämatoxylin und Eosin): Die Herzmuskelfasern lassen keine Querstreifung erkennen, die Kerne sind aber gut erhalten. Im Herzmuskel keine entzündlichen Infiltrate und keine Nekrosen. Das Epikard zeigt an umschriebener Stelle ein kleines Knötchen, das aus histiocytären Elementen zusammengesetzt ist.

Während im letzteren Fall keine entzündlichen Erscheinungen vorhanden waren, sind die Befunde von vereinzelten *perivasculären Infiltraten* (Fall 1) und von im Interstitium *diffus* verteilten (Fall 2) und in *herdförmigen Ansammlungen* (Fall 3) angetroffenen *Leukocyten* sehr wohl als entzündliche Veränderungen anzusprechen, wie sie bei einer beginnenden Myokarditis angetroffen werden.

Bei der Kürze des Verlaufes — Tod am 4.—6. Krankheitstag — war das voll ausgeprägte Bild einer akuten Myokarditis mit massiver Invasion des Myokards durch polymorphkernige Leukocyten in den vorliegenden Fällen nicht zu erwarten. Die von uns in 3 Fällen vorgefundenen Veränderungen entsprechen einer *frühen interstitiellen Myokarditis*, wie sie auch im Gefolge anderer Infektionskrankheiten beschrieben wurde; sie sind in ihrem histologischen Bild keinesfalls typisch für Poliomyelitis. Es ist zwar wahrscheinlich, aber nicht bewiesen, daß die entzündlichen Veränderungen durch den Erreger der Poliomyelitis hervorgerufen wurden. Ob diese Annahme zu Recht besteht oder nicht, sei dahingestellt. Ein Versuch, den Erreger aus dem Herzmuskel zu züchten, wie dies Jungblut und Edwards 1951 gelungen ist, konnte in unseren Fällen nicht unternommen werden. Nach den Befunden von Koch muß jedenfalls stets auch die *Möglichkeit einer Infektion mit dem Encephalomyokarditis-Virus* in Betracht gezogen werden. Das klinische Bild bot allerdings in unseren Fällen für eine solche Annahme keinen Anhaltspunkt. Aus dem *Stuhl* unserer Pat. konnte Poliomyelitis-Virus vom *Stamm Brunhilde* isoliert werden.

Jedenfalls ist es bemerkenswert, daß bei unseren Untersuchungen in 3 von 4 Fällen eine beginnende Myokarditis gefunden wurde. Wenn auch in dem klinischen Bild der von uns histologisch untersuchten Fälle die Zeichen der akuten Bulbärparalyse mit zentraler Atem- und Kreislauflähmung ganz im Vordergrund standen, so ist es doch immerhin interessant, daß die Myokarditis in einem Falle elektrokardiographisch und mikroskopisch objektiviert werden konnte.

Die *Häufigkeit der im Elektrokardiogramm anzutreffenden Veränderungen* weist in den einzelnen Epidemien, wie die noch zu besprechenden Ergebnisse anderer Autoren zeigen werden, keine erheblichen Unterschiede auf. Für eine derartige Betrachtung sind besonders die an Kindern erhobenen Befunde geeignet, da das jüngere Lebensalter in einem höheren Prozentsatz eine schon vor der Poliomyelitis entstandene Schädigung des Herzmuskels unwahrscheinlicher macht als bei Erwachsenen.

Joos und Mitarbeiter, die 23 Kinder untersuchten, fanden neben anderen, meist geringfügigen Veränderungen, wozu sie auch Arrhythmien zählten, in 5 Fällen eindeutige Verlängerungen der elektrischen Systole sowie in 3 Fällen Werte der QT-Dauer, die an der oberen Grenze der Norm lagen. Die Art der EKG-Verände-

rungen zeigte bei ihren Pat. keine Beziehungen zu der Schwere der Lähmungen und den vereinzelt auch klinisch feststellbaren Veränderungen am Herzen, wie z. B. Herzgeräuschen. Frischknecht und Mitarbeiter berichteten, daß sie bei 21 von 52 untersuchten Kindern Veränderungen der Herzaktionsstromkurven sahen, die bevorzugt im Bereich der Kammernachschwankung lokalisiert waren. 18mal bestanden pathologische T-Wellen, weiterhin Tachykardien, langdauernde auriculäre Leitungsstörungen, Ersatzsystolie sowie in einem Fall das Auftreten eines WPW-Syndroms, das sich nicht mehr zurückbildete. Zur Klärung der Frage, ob und in welchem Maße extrakardiale Faktoren an dem Zustandekommen der pathologischen T-Wellen beteiligt waren, injizierten sie diesen Pat. ein Symphatikolytikum, dabei sahen sie, daß sich die flachen oder negativen T-Wellen innerhalb 45 min normalisierten. Außerdem stellten sie bei wiederholten Untersuchungen fest, daß sich die pathologisch deutbaren Abflachungen der T-Wellen in den meisten Fällen bis zum 15. Krankheitstag wieder zurückgebildet hatten. Über diesen Zeitpunkt hinaus persistierende EKG-Veränderungen sind nach der Ansicht von Frischknecht und Mitarbeiter für das Bestehen einer Myokarditis verdächtig, wobei jedoch nicht ohne weiteres zu entscheiden ist, ob die bestehenbleibenden EKG-Veränderungen indirekt durch eine Schädigung des autonomen Nervensystems bedingt wurden oder direkt durch Virusbefall des Herzmuskels entstanden waren. Mole und Mitarbeiter beschrieben in ihren Untersuchungen an Kindern — sowohl Säuglinge als auch ältere Kinder — neben Tachy- und Bradykardien Verlängerung der Vorhof-Kammerüberleitung, Amplitudenänderungen des Kammeranfangteiles, Verlagerung des ST-Verlaufes und Abflachung bzw. Negativwerden der Kammernachschwankung. Bei 31 von insgesamt 40 Kindern wurden eine oder mehrere der erwähnten Veränderungen angetroffen, die sich allerdings bei dem überwiegenden Teil nur bei der ersten EKG-Untersuchung — also noch im Anfang der Erkrankung — zeigten und die sich, von wenigen Ausnahmen abgesehen, bis zum Ende der zweiten Erkrankungswoche wieder zurückbildeten. In dem Material von Mole und Mitarbeiter bestand jedoch eine Beziehung zwischen der klinischen Manifestationsform der Poliomyelitis und den EKG-Veränderungen dergestalt, daß sie in den Fällen mit stärkeren Lähmungen besonders ausgeprägt waren. Als Ursache für die EKG-Veränderungen vermuten sie nicht ausnahmslos eine Viruseinwirkung auf den Herzmuskel, sondern diskutieren auch die Möglichkeit von Störungen der Elektrolytverteilung im Herzmuskelgewebe durch Verschiebung der Calcium- und Kaliumkonzentration. Rose untersuchte 55 Kinder und sah durchschnittlich bei jedem 5. Erkrankungsfall Veränderungen der Herzaktionsstromkurve. Dominierend waren auch hier die Veränderungen im Verlauf der Kammernachschwankung mit Verlängerung der elektrischen Systole, die in einem Fall bis 2 Monate nach Erkrankungsbeginn andauerte, sowie Verlagerung des ST-Abganges und Negativierung der T-Welle. Verlängerung der Vorhof-Kammerüberleitung wurde 4 mal festgestellt, doch wurden in keinem Fall Störungen der Erregungsbildung beobachtet. Als auslösende Ursachen werden neben pulmonalen Begleiterscheinungen Einwirkungen von Medikamenten, Seruminjektionen, zentralnervöse Regulationsstörungen sowie spezifisch virämische Erkrankung des Herzmuskels in Betracht gezogen. Erwähnenswert ist noch, daß die Verlängerung der QT-Dauer mit dem Grad der Schädigung der Atemmuskulatur parallel ging. Klinisch wurden bei einem Patienten ein systolisches Geräusch und bei einem anderen stärkere Blutdruckschwankungen beobachtet. Salmi und Mitarbeiter berichten, daß sie bei 63 untersuchten Kindern in 3 Fällen supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen registrierten, die bei einem Kind bis zum 30. Krankheitstag anhielten und dann gänzlich verschwanden. Weiterhin bestanden einmal ein Vorhof-Kammerblock verbunden mit einem Wilson-Block und Brady-

kardie sowie in 2 Fällen eine Verkürzung der Überleitungszeit. Schließlich wiesen 17 Kinder Sinustachykardien und respiratorische Arrthythmien auf, die sich bei mehrmaliger Kontrolle nur sehr langsam normalisierten. Von den bisherigen Befunden etwas abweichend sind allerdings die Ergebnisse Bengtssons und Mitarbeiter, die nur bei 3 von 72 Kindern EKG-Veränderungen antrafen, welche im Bereiche der Kammernachschwankungen lokalisiert waren und mit Rhythmusstörungen sowie über längere Zeit anhaltenden relativen Tachykardien verbunden waren. Die Autoren weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, daß auf Grund ihrer Untersuchungen keine endgültigen Folgerungen bezüglich der Häufigkeit kardialer Mitbeteiligungen hergeleitet werden können.

Für das Zustandekommen der mannigfaltigen EKG-Veränderungen bei Poliomyelitis kann wohl *kein ätiologisch einheitlicher Faktor* in Betracht kommen, sondern es dürften vielmehr verschiedene, die Myokardfunktion in Mitleidenschaft ziehende Momente, die erhebliche intraindividuelle und interindividuelle Unterschiede aufweisen, ursächlich beteiligt sein. Einige solcher Faktoren, deren Bedeutung von den einzelnen Autoren zwar unterschiedlich beurteilt wird, werden jedoch immer wieder diskutiert:

1. Vegetative Regulationsstörungen.
2. Entzündliche Veränderungen im Myokard.
3. Ungenügende Sauerstoffversorgung des Myokards.
4. Pulmonale Begleiterscheinungen.
5. Störungen im Elektrolythaushalt.

Daß vegetative Einflüsse ursächlich für die Störungen der Herz- und Kreislauffunktion bei Poliomyelitis in Betracht zu ziehen sind, wurde schon von verschiedenen Autoren, die derartige Veränderungen beobachten konnten, vermutet (Müller, Wernstedt, Fanconi) und auch therapeutisch nutzbar gemacht.

So beschrieb Lachmund bei paralytisch verlaufenen Fällen mit Läsion der Substantia reticularis Blutdrucksteigerungen, ebenso fand Zellweger während des akuten Krankheitsstadiums Blutdrucksteigerungen, allerdings auch bei aparalytischen Verlaufsformen. Smith und Mitarbeiter konnten durch oscillometrische Untersuchungen bei paralytischen und aparalytischen Manifestationsformen Angiospasmen nachweisen. Collins und Mitarbeiter verwandten die paravertebrale Grenzstrangblockade mit gutem Erfolg zur Behebung vasomotorischer Störungen. Frischknecht und Mitarbeiter konnten durch Verabreichung eines Sympathicolytikums pathologische T-Wellen sehr rasch normalisieren und folgerten daraus, daß die EKG-Veränderungen zum Teil Ausdruck einer Störung der extrakardialen vegetativen Herzsteuerung sein könnten, sie erwähnen jedoch auch ausdrücklich, daß nach den bisherigen Erfahrungen mit dem sogenannten Hydergin-Test nicht ohne weiteres entschieden werden kann, ob nicht trotzdem nur durch feingewebliche Untersuchungen nachweisbare Schädigungen des Myokards bestehen können. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse Dönhardts, der der gleichen Frage mit dem Ergotamin-Test nachging und ihn ebenfalls bei 23 Poliomyelitispatienten mit pathologisch veränderten Kammernachschwankungen anwandte. Er fand nur bei 2 Pat. eine Normalisierung der T-Welle nach Ergotamininjektion und kommt daher zu dem verständlich erscheinenden Urteil, daß auch der von Frischknecht und Mitarbeitern benutzte Hydergin-Test zum Nachweis einer vegetativen Fehlsteuerung

bei Poliomyelitis, an deren Vorhandensein er übrigens nicht zweifelt, nur wenig geeignet sei.

Wir haben somit zur Zeit noch keine sicheren Unterscheidungsmöglichkeiten, um die bei Poliomyelitis anzutreffenden EKG-Veränderungen entweder als Zeichen einer vegetativen Fehlsteuerung oder als Ausdruck entzündlicher Myokardveränderungen differentialdiagnostisch zu klären. Auch der Zeitpunkt des Auftretens bzw. der Rückbildung der EKG-Veränderungen vermag keine sicheren differentialdiagnostischen Hinweise zu geben, da die sich im Zentralnervensystem entwickelnden entzündlichen Veränderungen zumindest in der akuten Verlaufsphase bei entsprechender Lokalisation jederzeit die *Möglichkeit* haben, *vegetative Kerngebiete zu alterieren.* Immerhin wäre jedoch gelegentlich eine derartige Unterscheidungsmöglichkeit gegeben, wenn man die Registrierung der Herzaktionsstromkurven *vor und nach der* aus diagnostischen Gründen unumgänglich notwendigen *Lumbalpunktion* ausführen würde.

Derartige vergleichende Untersuchungen sind uns bisher in der Poliomyelitisliteratur noch nicht bekannt geworden. Es ist durch die Untersuchungen von Hoff u. Fluch, Kehrer u. a. erwiesen, daß bei der Luftfüllung der Gehirnkammern schwere Veränderungen der Herzaktionsstromkurve auftreten, und zwar nicht nur Frequenzschwankungen, sondern auch Störungen der Erregungsbildung und Erregungsausbreitung sowie Deformierungen der Kammernachschwankung. Bei gleichen Untersuchungen an Kindern, die zum Zeitpunkt der Vornahme der Pneumencephalographie keine entzündliche cerebrale Erkrankung hatten und deren EKG nach Form und Richtung normale Vorhof- und Kammerschwankungen aufwies, konnte Schaper beobachten, daß schon lediglich bei der Entnahme von 10—15 cm^3 Liquor schwere Veränderungen der Herzaktionsstromkurven eintraten. In Übereinstimmung mit den Angaben von Hoff u. Fluhr fand auch Schaper, daß sich diese Störungen innerhalb 2 Std nach der Pneumencephalographie wieder zurückbildeten. Wir glauben daher nicht fehlzugehen, wenn wir vermuten, daß bei einem entzündlich veränderten Gehirn derartige Störungen noch häufiger auftreten und auch noch länger anhalten können, zumal sich die Liquorentnahmen durch die zahlreichen Nebenuntersuchungen zumeist nicht auf 10 cm^3 beschränken. Mit solchen vergleichenden EKG-Untersuchungen vor und nach der Lumbalpunktion sowie sich daran anschließenden weiteren Registrierungen zur Erkennung des Zeitpunktes der Rückbildung, dürfte zumindest in einem gewissen Prozentsatz der Einfluß zentralnervöser Regulationsstörungen auf das EKG ermittelt werden können. Die mit derartigen Untersuchungen verbundenen Schwierigkeiten sind uns bekannt, und uns selbst war es bisher nicht möglich, durch entsprechende Untersuchungsbedingungen einen Beitrag zur Klärung dieser Frage zu leisten.

Schon vor dem Beginn mit serienmäßigen EKG-Untersuchungen bei Poliomyelitis war jedoch von *pathologisch-anatomischer* Seite auf das Vorkommen myokarditischer Veränderungen hingewiesen worden.

So berichtete Larson, daß er in 2 von 12 Fällen schwere Veränderungen des Herzmuskels angetroffen hatte. Franke, der mit die ersten EKG-Untersuchungen bei Poliomyelitis vornahm, berichtet jedoch, daß in seinem mit dem klinischen Bild einer Landryschen Paralyse verstorbenen Fall, abgesehen von punktförmigen und kleinfleckigen Blutungen im Epikard kein weiterer ungewöhnlicher Befund erhoben werden konnte. Seit 1942 wurden schon über 150 pathologisch-anatomische Unter-

suchungsergebnisse des Herzens bei Poliomyelitis mitgeteilt. Saphir und Mitarbeiter, Peale und Mitarbeiter, Gefter und Mitarbeiter, Dolgopol und Mitarbeiter, Ludden und Mitarbeiter, Spain und Mitarbeiter, Jungeblut u. a. fanden allerdings in beträchtlich variierenden Prozentsätzen, die zwischen 15—20 und 80—90% schwankten, Veränderungen am Herzmuskel, die teilweise in umschrieben nekrotischen Zonen, leukocytären sowie lymphocytären Infiltraten und generalisierten degenerativen Umwandlungen bestanden. Mit das zahlenmäßig größte und erste repräsentative Material wurde von Ludden und Mitarbeiter untersucht. Allerdings haben ihre Befunde den Nachteil, daß sie nicht an den Verstorbenen einer Epidemie erhoben wurden, sondern sich aus den Sektionen der Jahre 1925—1946 zusammensetzen. Makroskopisch bestand bei der Mehrzahl eine Hypertrophie des rechten Herzens von mäßigem Grade ohne sichtbare Verfärbung oder Veränderung des Myokards, in 24 Fällen außerdem eine leichte bis mäßige Dilatation des rechten Ventrikels. Eine deutliche Verdickung der Kammerwand war in 3 Fällen vorhanden. An ungewöhnlichen Befunden, die aber als Ausdruck einer unspezifischen Begleiterkrankung angesehen wurden, führen sie eine Ruptur der Hinterwand des rechten Vorhofs mit Hämoperikard an, weiterhin eine verruköse Endokarditis der Mitralklappen und schließlich entzündliche Veränderungen in einem offenen Ductus Botalli. Diese mehr allgemeinen, schon makroskopisch erkennbaren Veränderungen – abgesehen von den in 3 Fällen angetroffenen entzündlichen – stellen keinen für das Poliomyelitisherz charakteristischen Befund dar. Wichtiger und aufschlußreicher waren jedoch die Ergebnisse der feingeweblichen Untersuchungen. In 21 Fällen bestand neben einer geringgradigen Schwellung und Vacuolenbildung eine deutliche Hyperämie mit ödematöser Durchtränkung. In 14 Fällen wurden entzündliche Veränderungen angetroffen, die nach Art und Ausdehnung erheblich variierten und vorwiegend im hinteren Anteil der Papillarmuskeln lokalisiert waren. Geringgradige myokarditische Zeichen und ungleichmäßige Färbbarkeit der Muskelfibrillen, Schwellung, Verlust der Querstreifung und Vacuolenbildung zeigten sich in 3 Fällen. In dem gequollenen und ödematös durchtränkten Interstitium imponierten weiterhin vorwiegend perivasal angeordnete Zellanhäufungen, die sich aus großen mononucleären Zellen, Plasmazellen und Lymphocyten zusammensetzten. 4mal beobachteten sie eine Myokarditis mäßigen Grades mit Zellinfiltration im Interstitium, die aus neutrophilen Leukocyten und mehrkernigen Zellen bestand. Eine schwere Myokarditis mit Degeneration, Vacuolenbildung im Plasma und Fragmentation sowie Zusammenballung der Myofibrillen war in 6 Fällen nachweisbar. Von klinischen Gesichtspunkten her fanden sie keine Beziehungen zwischen den entzündlich-reaktiven Veränderungen und der Verlaufsart der Poliomyelitis, doch war das Durchschnittsalter der mit myokarditischen Veränderungen Verstorbenen höher und die Erkrankungsdauer kürzer im Vergleich zu den Verstorbenen, die keine myokarditischen Veränderungen hatten. Pulmonale Begleiterkrankungen, Serumreaktionen, Sulfonamidmedikation konnten als Ursache für die reaktiv-entzündlichen Myokardveränderungen ausgeschlossen werden. Gefter und Mitarbeiter sahen bei 6 Obduktionen in 2 Fällen perivasculäre, interstitiell gelegene zellhaltige Infiltrate, während in den übrigen Fällen subepikardiale Blutungen, Erweiterung des rechten Ventrikels und interstitielles Ödem bestanden. Gefter und Mitarbeiter, die der Ansicht sind, daß Myokardveränderungen bei der Poliomyelitis keine Rolle spielen, verweisen mit Recht darauf, daß in den tödlich verlaufenen Fällen zumeist veränderte Kreislaufbedingungen infolge der Atemlähmung bestehen, wodurch ein Teil der pathologisch-anatomischen Veränderungen bedingt sein kann. Bradford und Mitarbeiter fanden lediglich in 3 von 24 tödlich verlaufenen Fällen celluläre Infiltrationen, die sich vorwiegend aus Lymphocyten, aber auch aus eingemischten polymorphkernigen

Zellen und Monocyten zusammensetzten. Frischknecht und Mitarbeiter konnten keine histologischen Veränderungen im Myokard bei 2 an Atemlähmung mit Tetraplegien verstorbenen Kindern auffinden, ebenso ist den Arbeiten von Leroy und Mitarbeiter sowie Bengtsson und Mitarbeiter zu entnehmen, daß sie in ihren Fällen bei der Autopsie histologisch keinen Anhalt für Myokarditis fanden. Dönhardt beschreibt, daß er 19mal bei 46 Fällen umfangreiche Zellinfiltrate, die vorwiegend perivasculär, aber auch interstitiell bzw. gemischt angeordnet waren, vorfand, welche den Infiltraten im ZNS weitgehend ähnlich waren. Interessant an den Befunden Dönhardts ist das Ergebnis, daß die innerhalb der ersten 48 Std nach Invasion des ZNS Verstorbenen weniger stark entzündliche Veränderungen aufwiesen als die später Verstorbenen und vermutet als Ursache hierfür, daß sich bei den früh Verstorbenen eine Myokarditis nicht mehr ausbilden konnte. Auch Uflacker berichtet von 4 Fällen mit ähnlichen mehr oder weniger stark ausgeprägten Veränderungen im Herzmuskel. Schließlich gelang es Jungeblut bei 2 Fällen bulbär verlaufener Poliomyelitis, Poliomyelitisviren aus den entzündlich veränderten Herzen zu isolieren und auf Affen zu übertragen.

Tabelle 3. *Histopathologisch nachgewiesene Myokarditis bei Poliomyelitis.*

Autor	Gesamtzahl der Fälle	Davon hatten Myokarditis	Prozentsatz
Saphir	17	10	58,8%
Ludden und Mitarbeiter	35	14	40,0%
Dolgopol und Mitarbeiter	92	16	17,4%
Spain und Mitarbeiter	14	12	85,7%
Dönhardt	46	19	41,3%
Gefter	6	2	33,0%
Uflacker	4	4	100,0%
Eigene Untersuchungen	4	3	75,0%
	218	80	36,7%

Nach den bisher vorliegenden histopathologischen Untersuchungen kann also, wie auch unsere Untersuchungen zeigen, *an dem Vorhandensein myokarditischer Veränderungen nicht mehr gezweifelt werden.* Betrachtet man die Prozentsätze, in denen die verschiedenen Untersucher bei tödlich verlaufener Poliomyelitis eine Myokarditis mikroskopisch nachweisen konnten, so werden gewisse Unterschiede ersichtlich (s. Tabelle 3). Dies mag teilweise an der Anzahl der untersuchten Herzmuskelpräparate liegen. So haben z. B. Dolgopol und Mitarbeiter bei 92 Sektionsfällen nur 16mal eine Myokarditis gesehen, also in 17,4%. Wenn sie aber nur die 45 Sektionen berücksichtigten, von denen zahlreiche Schnitte aus verschiedenen Herzabschnitten zur Verfügung standen, so stieg der Prozentsatz der Myokarditiden auf 26,6%. Diese letztere Zahl entspricht ungefähr dem durchschnittlichen Prozentsatz aller bisher vorliegenden histopathologischen Untersuchungsreihen.

Als weitere Faktoren, die zu ähnlichen elektrokardiographischen Veränderungen führen, kämen der *Sauerstoffmangel* und *pulmonale Begleiterkrankungen* in Betracht.

Die durch Sauerstoffmangel bewirkten EKG-Veränderungen, infolge ungenügender Lungenbelüftung bei Lähmung des Zwerchfells oder der Zwischenrippenmuskulatur, sind relativ leicht differentialdiagnostisch abzuklären, denn hier genügt lediglich eine ausreichende Sauerstoffzufuhr, um diese Veränderungen zu beseitigen. Durch Sauerstoffmangel tritt schon beim Gesunden (Rothschild und Mitarbeiter, Scherf und Mitarbeiter, Müller u. a.) neben einer Frequenzzunahme eine Erhöhung der Vorhofschwankung besonders in Abl. 2 ein, ebenso zeigt sich in der gleichen Ableitung eine Senkung von PQ. Die Amplitude der Kammeranfangsschwankung kann erniedrigt und die PQ-Dauer entsprechend der Frequenzzunahme verkürzt werden. Im Bereich der Kammernachschwankung erfolgt eine Senkung von ST und eine Abflachung von T. Nach den Untersuchungen von May sollen diese Veränderungen bei Jugendlichen besonders stark ausgeprägt sein. Beim Herzgesunden bilden sich diese Sauerstoffmangelerscheinungen, die bezüglich ihres Auftretens und ihrer Ausprägung individuelle Unterschiede aufweisen, innerhalb 2 min nach Sauerstoffzufuhr zurück. Beim Herzkranken wird zur Abdeckung des Sauerstoffdefizits etwas mehr Zeit benötigt, zumeist zeigt sich aber die Rückbildung auch innerhalb 3 min. Bei unseren Untersuchungen konnten wir jedoch eine Beeinflussung der EKG-Veränderungen durch Sauerstoffzufuhr nicht beobachten. Weiterhin scheint es hier bei Besprechung der Sauerstoffmangelveränderungen noch wichtig, darauf hinzuweisen, daß beim Tod durch Erstickung (Criep, Aschenbrenner, Lepeschkin), gleich welcher Art, sei es durch Strangulation, Verlegung der Luftwege, Spasmus oder Lähmung durch Toxine, sowie bei Atemlähmung durch Medullarschnitt ganz ähnliche Veränderungen wie beim Sauerstoffmangel auftreten, die teilweise auch mit heterotopen Störungen der Erregungsbildung kombiniert sein können, wobei histologisch Blutungen und Nekrosen im Myokard nachgewiesen werden konnten (Fabre u. Liard, Hegglin u. Nobile, Schütz, Bolt u. a.).

Da Atmung und Herztätigkeit miteinander in enger Beziehung stehen, wirken sich auch *Veränderungen in der Lungenstrombahn* durch entzündliche intrapulmonale Komplikationen oder Atelektasen auf die Herztätigkeit aus.

Neben einem arterio-venösen Kurzschluß im kleinen Kreislauf mit daraus resultierender Hypoxämie kommt es durch Einengung der Strombahn auch zu Druckänderungen, woraus sich eine Mehrarbeit des rechten Herzens herleitet, die noch dazu von einem Organ geleistet werden muß, das evtl. durch eine Gewebsasphyxie primär geschädigt wurde. Die bei pneumonischen Erkrankungen auftretenden EKG-Veränderungen lassen sich in Früh- und Spätveränderungen unterteilen und zeigen sich durch Formänderungen der P-Zacke, Verkürzung der Überleitungszeit, Arrhythmien, Störungen der intraventrikulären Erregungsausbreitung, Verlängerung der QT-Dauer und Abflachung der Kammernachschwankungen. Bemerkenswert ist nach den Untersuchungen von Spühler, daß derartige Abänderungen bei Jugendlichen häufiger sind. Für die Deutung der EKG-Befunde bei Poliomyelitis ergibt sich hieraus, daß ihre pathogenetische Beurteilung noch unsicherer wird, wenn der Verlauf der Poliomyelitis zum Zeitpunkt der EKG-Untersuchung durch eine Lungenerkrankung kompliziert ist bzw. wenn eine solche im Vorstadium bestand.

Schließlich wären noch die *Störungen im Elektrolythaushalt* zu erwähnen, denen von verschiedenen Autoren eine Bedeutung an dem Zustandekommen der EKG-Veränderungen bei Poliomyelitis zugesprochen wird. Über die pathophysiologische Bewertung des Kaliumstoffwechsels im

Blickpunkt pädiatrischer Interessen können wir auf die Publikationen von KLINKE sowie BRENNER verweisen. Nach den Untersuchungen von BOWERT und DÖNHARDT kommt es häufig im Frühstadium der Poliomyelitis zu einer Hypokaliämie und zu einer negativen Kaliumbilanz, da, wie z. B. DÖNHARDT zeigen konnte, in den ersten Erkrankungstagen ein Mißverhältnis zwischen der Kaliumaufnahme und der Kaliumausscheidung besteht. Ob der Hypokaliämie bei Poliomyelitis jedoch eine entscheidende Bedeutung an der Entstehung der verlängerten QT-Dauer zukommt, ist nach den Befunden DÖNHARDTS sehr zweifelhaft, da er bei seinen Untersuchungen nachweisen konnte, daß die hierfür als pathognomonisch angesehene Dissoziation von elektrischer und mechanischer Systole sowohl bei normalen als auch bei erniedrigten Serumkaliumwerten zu registrieren war und durch Kaliumzufuhr nicht behoben werden konnte. Somit steht uns in dem sog. Hegglin-Syndrom auch bei der Poliomyelitis kein verwertbarer Indicator für das Vorliegen einer Hypokaliämie zur Verfügung, und die differentialdiagnostische Deutung der hierfür als charakteristisch beschriebenen EKG-Veränderungen wird durch die anderen oben erwähnten Einflüsse, die die gleichen Abänderungen bewirken können, außerordentlich erschwert.

Zusammenfassung.

Während der Poliomyelitisepidemie des Jahres 1952 wurden elektrokardiographische Untersuchungen an 54 Kindern vorgenommen.

Bei 28 Kindern (51,8%) konnten Funktionsänderungen nachgewiesen werden wie exzessive Sinustachykardien und Sinusbradykardien, Ersatzrhythmen und Extrasystolie sowie Störungen der Erregungsausbreitung im Bereiche der Kammeranfangs- und der Kammernachschwankung.

Die Ursachen für das Zustandekommen dieser Funktionsänderungen werden unter Berücksichtigung der von anderen Autoren mitgeteilten elektrokardiographischen und histopathologischen Befunde diskutiert.

Die Verfasser kommen zu der Schlußfolgerung, daß für die elektrokardiographisch nachweisbaren Veränderungen verschiedene Ursachen wie direkte Viruseinwirkungen auf den Herzmuskel, pulmonale Begleiterkrankungen, Stoffwechselstörungen und zentralnervöse Regulationsstörungen als auslösende Faktoren in Betracht zu ziehen sind.

Histopathologisch konnten in 3 von 4 Fällen Veränderungen im Sinne einer beginnenden interstitiellen Myokarditis nachgewiesen werden.

Für die freundliche Überlassung der Sektionsprotokolle und der histologischen Präparate sind wir Herrn Privatdozent Dr. HÖRSTEBROCK, Pathologisches Institut der Universität Münster, zu Dank verpflichtet.

Literatur.

ASCHENBRENNER, R.: Z. klin. Med. **132,** 563 (1937). — BATTRO, A., R. G. AGUIRE and J. C. MENDY: Ref. Amer. Heart J. **29,** 651 (1945). — BENGTSSON, E., u. T. JOHNSSON: Cardiologia (Basel) **20,** 65 (1952). — BOLT, R., L. VALENTIN u.

P. Venrath: Dtsch. Arch. klin. Med. **198**, 474 (1951). — Borowski, J.: Ärztl. Wschr. **1949**, 484. — Bowert, A., D. Morgan and S. Chaney: Amer. J. Med. Sci. **223**, 532 (1952). — Bradford, H. A., and L. L. Anderson: Amer. Int. Med. **32**, 270 (1950). — Brenner, W., u. Cr. Gralka: Z. Kinderheilk. **72**, 409 (1953). — Collins, V. J., W. L. Forster and W. J. West: New England J. Med. **236**, 694 (1947). — Criep, S.: Arch. Int. Med. **48**, 1098 (1931). — Dolgopol, V. B., and M. D. Cragan: Arch. of Path. **46**, 202 (1948). — Dönhardt, A.: Z. Kreislaufforsch. **42**, 580 (1953). — Duvoir, R., P. Poumeau-Delille et L. Vivien: Arch. Mal. Coeur **34**, 229 (1941). — Fabre, R., et C. Liard: C. r. Soc. Biol. Paris **136**, 555 (1942). — Fanconi, G.: Die Poliomyelitis und ihre Grenzgebiete. Basel: B. Schwabe & Co. 1944. — Franke, H.: Arch. Kreislaufforsch. **II**, 136 (1942). — Frischknecht, W., u. H. Zellweger: Helv. paediatr. Acta **5**, 448 (1950). — Gefter, W. C., W. G. Leaman, P. F. Sucches, J. E. Mahea and M. Dworin: Amer. Heart. J. **33**, 228 (1947). — Hegglin, B., u. S. Nobile: Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **12**, 136 (1939). — Hoff, T., u. M. Fluch: Münch. med. Wschr. **1943**, 503. — Holländer, L.: Zit. n. W. Frischknecht, u. H. Zellweger. — Joos, H. A., and P. N. G. Yu: Amer. J. Dis. Childr. **80**, 22 (1950). — Jungeblut, C. W.: J. Pediatr. (Am.) **37**, 109 (1950). — Helvet. med. Acta **17**, 175 (1950). — Kehrer, H. E.: Dtsch. med. Wschr. **1947**, 288. — Klinke, K.: Kinderärztl. Prax. **21**, 211 (1953). — Koch, Fr.: Z. Kinderheilk. **68**, 328 (1950). — Kuhn, H.: Cardiologia (Basel) **14**, 338 (1949). — Laake, H.: Acta med. scand. (Stockh.) **140**, 159 (1951). — Lachmund, H.: Dtsch. med. Wschr. **1950**, 450. — Larson, C. P.: Nw. Med. (Am.) **40**, 448 (1941). — Lepeschkin, E.: Cardiologia (Basel) **2**, 236 (1938). — Ludden, T. E., and J. E. Edwards: Amer. J. Path. **25**, 357 (1949). — Morawitz, P.: Epidemische Kinderlähmung im Handb. d. Inn. Med. 3. Aufl. I. Bd. S. 600. Berlin: Springer 1934. — Müller, Ed.: Die spinale Kinderlähmung. Berlin: J. Springer 1910. — Müller, H.: Münch. med. Wschr. **1937**, 924. — Mule, F., u. F. Angelini: Pediatria **59**, 799 (1951). — May, M.: Amer. Heart J. **17**, 656 (1939). — Peale, A. R., and P. E. Lucchesi: Amer. J. Dis. Childr. **65**, 733 (1943). — Rose, L. M.: Brit. Heart. J. **14**, 391 (1952). — Rothschild, L., and D. Kissin: Amer. Heart. J. **8**, 745 (1933). — Salmi, L., u. M. Malossi: Clin. pediatr. **34**, 17 (1952). — Saphir, O., and S. A. Wile: Amer. J. Med. Sci. **203**, 781 (1942). — Schaper, G.: Mschr. Kinderheilk. **103**, 14 (1955). — Scherf, A., u. C. Goldhammer: Z. klin. Med. **I**, 411 (1933). — Schmidt-Kessen, W.: Z. inn. Med. **4**, 250 (1949). — Schütz, H.: Helvet. med. Acta **10**, 739 (1943). — Smith, E.: J. Pediatr. (Am.) **34**, 1 (1949). — Spain, D. M.: Amer. Heart. J. **40**, 336 (1950). — Spühler, O.: Erg. inn. Med. **62**, 1 (1942). — Uflacker, H.: Arch. Kinderheilk. **149**, 144 (1954). — Wernstedt, W.: Erg. inn. Med. **2**, 705 (1924). — Zellweger, H.: Helvet. paediatr. Acta **5**, 195 (1950).

Dr. G. Schaper, Münster i. Westf.,
Elektroencephalographisches Laboratorium der Universitäts-Kinderklinik.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 107—119 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen).

Sphygmographische Blutdruckmessung bei Säuglingen mit dem „Infratonsystem“*.

(Diskussion zur Methodik.)

Von

Ulrich Keuth.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Dezember 1954.)

Einleitung.

Über den *arteriellen Blutdruck des Säuglings* finden sich recht widersprechende Angaben, selbst wenn man die als besonders niedrig befundenen Werte bei Neugeborenen nicht berücksichtigt. So beträgt einerseits nach Fleisch der systolische Druck für den Säugling 60 mm Hg, während er andererseits nach Vierordt nur gering unter dem des Erwachsenen liegt; meistens werden Werte zwischen 60 und höchstens 90 mm Hg genannt (Trumpp, Leitao, Seitz u. Becker, Nizzoli, Rominger, Doxiades, Vidal) und heute als Norm betrachtet.

Da alle genannten Autoren sich ausschließlich irgendeiner indirekten Methode der Blutdruckbestimmung bedient haben, ist es zur Ermöglichung einer Beurteilung der angeführten Werte angebracht, die *Natur der indirekten Meßverfahren* klarzustellen. Dazu ist es nötig, die Faktoren zu untersuchen, welche das Verhältnis des aktuellen intraarteriellen Druckes zu den kritischen Drucken in der Manschette (deren sich die allermeisten Verfahren in irgendeiner Form bedienen) bei sonst streng „basalen Bedingungen“ beeinflussen. Es sind dies im wesentlichen einerseits Dicke und Struktur des die Meßarterie überlagernden Gewebes, Struktur der Arterie selbst sowie Energie und Form des Pulses, andererseits Breite, Bau und Sitz der Manschette, Geschwindigkeit des Aufblasens und Ablassens der Manschette sowie Ort und Art der Kriteriengewinnung. Ihre Auswirkungen lassen sich vielleicht in vier „Fehlergruppen“ zusammenfassen, d. h. Gruppen von Vorgängen, welche die ursprüngliche und z. T. noch nachwirkende Anschauung einer primären Gleichheit der genannten Drucke illusorisch machen, nämlich *Fehler*

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

durch Deformierungsvorgänge, Fehler durch Streckendrosselung, Fehler durch Veränderung der freien Kreislaufverhältnisse, Fehler der Kriteriengewinnung.

Von einer Darstellung der Verhältnisse im einzelnen und auch eigener Teiluntersuchungen kann hier jedoch wohl abgesehen werden, da zahlreiche und ausgedehnte Untersuchungen und Erörterungen vorliegen (v. Recklinghausen, Hensen, Gumprecht, Hering, Sahli, Straub u. Kroetz, Staehelin u. A. Müller, A. Müller, Bazett u. Laplace, Ederer u. v. Lederer, Kylin, Woodbury et al., Robinow et al., Day, Ragan u. Bordley, Kosickij, Kirchsieper, Bauereisen, Anschütz, Burkert u. Drube).

Es darf also festgestellt werden: Primär wird *bei den indirekten Meßverfahren ein äußerlich einwirkender Druck gemessen*, der zum Zeitpunkt der als Kriterium bewiesenen oder angenommenen Phänomene nicht nur dem aktuellen intraarteriellen Druck ungleich, sondern ohne Kenntnis der näheren Umstände auch zu relativen Vergleichen mit einer Norm oder innerhalb eines Patientenkreises ungeeignet ist. Um brauchbare Werte zu liefern, muß jede Methode erst durch blutig-unblutige Simultanmessungen hinsichtlich ihrer veränderlichen Faktoren, das sind bei exakter Methodik und guter Manschette im wesentlichen hier Umfang der Meßstelle, Manschettenbreite und Kriteriengewinnung, so festgelegt werden, daß der abgelesene kritische Druck für einen großen und scharf begrenzten Patientenkreis mit der größten hierbei erreichbaren Wahrscheinlichkeit dem aktuellen intraarteriellen Druck zahlenmäßig direkt entspricht oder wenigstens mit bekannter und konstanter Differenz parallel läuft.

Bei Erwachsenen wurden bereits früh und mehrfach solche *blutig-unblutigen Vergleichsmessungen* vorgenommen (O. Müller u. Blauel, v. Bonsdorff, Ragan u. Bordley, Steele). Woodbury und Mitarbeiter fanden, daß für *Neugeborene* eine 2,5 cm breite Oberarmmanschette bei Radialispalpation die besten (systolischen) Werte lieferte (die übrigens wesentlich höher lagen als die bis dahin unblutig festgestellten).

Die einzige Serie (48 Fälle) von *Simultanmessungen bei Säuglingen und Kindern* (auf die es hier ankommt) wurde von Robinow und Mitarbeitern durchgeführt. Aus ihren Untersuchungen ergibt sich:

1. Der *blutig gemessene Druck* in den großen Extremitätenarterien ist für Säuglinge, Klein- und Schulkinder praktisch gleich ohne nennenswerten Altersanstieg und beträgt (im Widerspruch zu den meisten eingangs zitierten Ergebnissen) systolisch 87—123 mm Hg (Mittel 101,9 mm Hg), diastolisch 31—85 mm Hg (Mittel 59,4 mm Hg).

2. Für die *auskultatorische Bestimmung* des systolischen Blutdruckes ermöglichen folgende Breiten der Oberarmmanschette am ehesten direkt ablesbare brauchbare Werte:

Oberarmumfang	7,5—10 cm	Manschettenbreite	4 cm;
„	10 —12,5 cm	„	5 cm;
„	12,5—20 cm	„	9 cm.

Da die optimalen Manschettenbreiten für die Bestimmung des diastolischen Druckes etwas höher gefunden wurden, sind die mittels der systolisch optimalen Manschetten mitbestimmten diastolischen Werte durch Abziehen von 4,5 mm Hg zu korrigieren. Bei Bestimmung des systolischen Druckes durch Palpation der Radialis sind die gefundenen systolischen Werte um 6 mm Hg aufzubessern.

3. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von v. Recklinghausen, Day und Kirchsieper werden die Meßwerte nur geringfügig niedriger, wenn bei einem Oberarmumfang von 12,5—20 cm die optimale Manschettenbreite von 9 cm bis zu einem gewissen Grad überschritten wird. Dagegen jedoch, und besonders im Widerspruch zu Kirchhoff, nach dem auch bei Säuglingen gute Werte nur mit Hilfe einer 12 cm breiten Manschette erhalten würden, erfolgt eine untragbare Erniedrigung des kritischen Druckes und somit falsche Messung dann, wenn bei einem Oberarmumfang unter 12,5 cm die optimale Manschettenbreite (4 bzw. 5 cm) überschritten wird.

Daß trotz diesen Untersuchungen die indirekte Messung des Blutdruckes besonders bei Säuglingen weiter recht problematisch ist, liegt nicht nur an der Unzuverlässigkeit des auskultatorischen diastolischen Kriteriums in diesem Alter (Robinow und Mitarbeiter, Bauereisen), sondern besonders auch daran, daß beim Säugling häufig eine sichere Palpation oder Auskultation des Pulses überhaupt recht schwierig oder gar unmöglich ist.

Es galt zu untersuchen, ob, wie schon Abt u. Feingold vorgeschlagen hatten, eine *sphygmographische* Kriteriengewinnung in einer gegenüber der ursprünglichen sphygmographischen Blutdruckmessung von Janeway, Masing und Sahli verbesserten Form hier weiterführen könne. Im Gegensatz zum oscillatorischen Verfahren, wo die der Manschette mitgeteilten Pulsschwankungen des von ihr bedeckten Arterienstückes registriert werden, wird bei dieser Methode der Puls von einer Stelle der Arterie distal der Manschette geschrieben.

Methodik.

Zur Anwendung kam das „Infratonsystem" nach Brecht u. Boucke, dessen Aufwand einen sehr handlichen, noch nicht radiergummigroßen Pulsabnehmer und ein Vorsatzgerät umfaßt, und mit dessen Hilfe die Pulskurven auf jedem normalen EKG-Apparat geschrieben werden können. Nach Angabe der beiden Autoren entsprechen die Eigenschaften dieses Systems zumindest für Pulse normaler oder höherer Frequenz durchaus den von O. Frank für ein brauchbares manometrisches System aufgestellten Forderungen. Die Schilderung von Details kann unter Hinweis auf die Originalarbeit der Autoren hier unterbleiben. Zu erwähnen ist vielleicht nur noch, daß mit Hilfe des Vorsatzgerätes eine Spezialfilterung mit selektiver Verstärkung höherfrequenter Anteile vorgenommen werden kann, so daß normale Pulskurven, ferner Pulskurven mit Einblendung der verstärkten Korotkoffgeräusche, und schließlich die letzteren allein geschrieben werden können. Die selbsttätige

Markierung des jeweils in der Manschette herrschenden Druckes geschah, wie es ähnlich zur Verbesserung der oben genannten ältesten sphygmographischen Blutdruckmeßverfahren schon Bingel versucht hatte, mit Hilfe eines von Brecht u. Boucke konstruierten Zusatzgerätes, in welchem die fallende Quecksilbersäule von 10 zu 10 mm Hg elektrische Stromstöße auslöst. Die dadurch hervorgerufenen Markierungszacken können in die Pulskurve eingeblendet oder auch auf einem zweiten Kanal des EKG-Apparates synchron geschrieben werden. Die jeweils optimale Manschettenbreite wurde streng nach den Angaben von Robinow und Mitarbeitern ausgewählt. Die Oberseite der Manschetten war ziemlich straff, auf guten Sitz wurde geachtet. Das Aufblasen erfolgte immer relativ schnell, die Ablassungsgeschwindigkeit war so geregelt, daß die Quecksilbersäule in etwa 2—3 sec um 10 mm sank, langsam genug, um Trägheitsfehler auszuschalten, schnell genug, um eine venöse Stauung und damit lokale Erhöhung des diastolischen Druckes zu verhindern. Der Pulsabnehmer wurde über der (schließlich als am besten geeignet befundenen) Cubitalarterie angelegt, und zwar besonders bei Säuglingen parallel zur Gelenksachse, um Brüche der zwar halbstarren, aber etwas empfindlichen Einlage des Abnehmers durch Bewegungen zu verhüten. Fixierung des Abnehmers erfolgte mit einer elastischen Binde derart, daß keine venöse Stauung entstehen konnte. Zu den vorliegenden Untersuchungen wurden EKG-Geräte mit Direktschreibersystem verwandt. Die Papiergeschwindigkeit betrug für Säuglinge 40 mm/sec, für die Voruntersuchungen bei größeren Kindern 20 mm/sec. Nach kurzer Zeit des Einarbeitens konnte die Untersuchung von einer Person allein durchgeführt werden.

Kriterien.

Nach Frank u. Wezler sowie Bauereisen sind Auftreten bzw. Verschwinden der Erlangerschen praeanakrotischen *negativen Zacke* echte und zuverlässige Kriterien für den systolischen bzw. diastolischen Druck bei der sphygmographischen Blutdruckmessung. Das bedeutet, daß die erste kleine negative Zacke auftritt, wenn der Puls bei fallendem Manschettendruck zum ersten Male für eine kurze Zeit während der Systole die Drosselstrecke ganz durchschlägt, während fortgeleitete Erschütterungen der Manschette unter dem Stoß der nur teilweise in die Drosselstrecke eindringenden Blutsäule manchmal schon früher, also bei höherem Manschettendruck pulswellenähnlich registriert werden können; und weiter, daß die letzte kleine negative Zacke nicht mehr auftritt in dem Moment, wo die Arterie auch noch am Ende der Diastole ihre volle Weite aufrechterhalten kann und nicht mehr auch nur teilweise kollabiert. Die negative Zacke stellt sich besonders groß und deutlich dar, wenn am Infratongerät die selektive Verstärkung und Einblendung der höherfrequenten Anteile gewählt wird. Trotzdem konnte, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei Erwachsenen und größeren Kindern, bei Säuglingen häufig überhaupt keine negative Zacke registriert werden. Es galt also, für diese Fälle konstantere Veränderungen der Pulskurve zu finden, deren Echtheit als Kriterium aus ihrer Gleichzeitigkeit mit dem Auftreten bzw. Verschwinden der negativen Zacke zu erweisen war. Zwei Kurvenbeispiele aus diesen Untersuchungen zeigen Abb. 1—3.

Entsprechend den Angaben der ersten Autoren (Janeway, Masing, Sahli) die *erste*, kleinste verzeichnete *Welle* als systolischen Punkt anzunehmen, verbot sich in

den schon erwähnten Fällen, wo durch suprasystolische Erschütterungen solche Wellen hervorgerufen wurden. Wenn man jedoch für einen genügenden Abstand von etwa 1 cm zwischen distalem Manschettenrand und Pulsabnehmer sorgte, wurden diese Wellen sehr geringfügig, und die erste etwas deutlichere Welle, deren

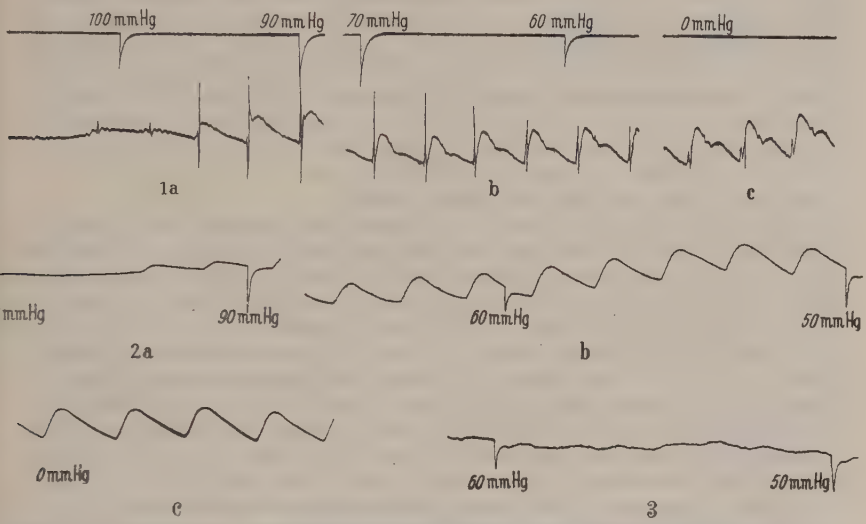


Abb. 1—3. Beispiele von Cubitalis-Blutdruckregistrierkurven mit „Infratonsystem" und EKG-Direktschreiber. Demonstration der Unterschiedlichkeit nach Alter und Filterung sowie des Verhaltens der Kriterien.

Abb. 1a—c. Heinz R., 12 J., Oberarmumfang 19 cm, Manschettenbreite 9 cm, Blutdruck auskultatorisch 100/60 mm Hg. Geschrieben unter Verstärkung der höheren Frequenzen auf Mehrfachschreiber, Papiergeschwindigkeit 20 mm/sec. Ausschnitte ein und derselben Kurve. a Erste negative Zacke, erstes deutliches Korotkoffgeräusch, Anstieg der ersten nennenswerten Pulswelle dicht oberhalb 100 mm Hg; voraus geht der Effekt einer suprasystolischen Manschettenerschütterung. Bei 90 mm Hg Pulswellen ohne dikrote Welle und mit konkavflachem Abfall. b Bei 70 mm Hg abfallende dikrote Wellen ohne echte Incisur, flacher Abfall. Bei 65 mm Hg Abbruch der vollen Höhe der Geräuschzacken. Bei 60 mm Hg der letzte deformierte diastolische Wellenteil, die letzte negative Zacke. Zum Zeitpunkt der folgenden echten Incisur bzw. der verschwundenen negativen Zacke ist der diastolische Druck abzulesen. c Bei 0 mm Hg der diastolische Wellenteil ebenso wie der dicht unter 60 mm Hg. Die Geräuschzacken haben sich erst bei 35 mm Hg auf die bis Null unveränderliche Höhe eingestellt.

Abb. 2a—c. Monika B., 1½ Mon., Oberarmumfang 9,5 cm, Manschettenbreite 4 cm, Blutdruck auskultatorisch nicht meßbar. Normale Pulskurve geschrieben auf Einfachschreiber, Papiergeschwindigkeit 40 mm/sec. Ausschnitte ein und derselben Kurve. a Etwa bei 94 mm Hg Anstieg der ersten Pulswelle, keine negative Zacke, langer flacher Abfall. b Oberhalb 60 mm Hg immer noch Abflachung des Abfalles, keine dikrote Welle. Bei etwa 56 mm Hg der letzte flache Abfall, der normalisierte Abfall der anschließenden Welle ist der Punkt der Ablesung des diastolischen Druckes (54 mm Hg). c Die Form der Pulswellen hat sich von 54 mm Hg bis 0 mm Hg nicht mehr geändert.

Abb. 3. Derselbe Säugling wie 2., die gleiche Schaltung wie 1. Die Einbuße an Höhe der Pulswellen wird nicht wettgemacht durch eine verstärkte Wiedergabe der höherfrequenten Anteile; die Geräuschzacken sind nur sehr klein, praktisch nicht verwertbar.

Nachfolgerinnen rasch an Größe zunahmen, fiel fast immer mit der ersten kleinen negativen Zacke zusammen. Janeway und Masing nahmen weiter an, die Pulswellen erreichten exakt diastolisch ihre *volle Größe*, womit der Zeitpunkt des diastolischen Druckes zu bestimmen sei. Im Gegensatz hierzu waren häufig besonders große Wellen supradiastolisch nachzuweisen zum Zeitpunkt der maximalen Volumschwankungen der diastolisch leerlaufenden Arterie, oder die volle Höhe der Pulswellen stellte sich manchmal erst weit unterhalb des diastolischen Druckes ein.

Das Gerät verzeichnet im Gegensatz zur Auskultation auch bei einem Manschettendruck von Null kleine *Geräuschzacken*. Bei größeren Kindern erfolgte die dem Ende der dritten auskultatorischen Phase entsprechende plötzliche Größenabnahme der hohen supradiastolischen Geräuschzacken meist scharf, aber nicht selten war der dem Ende der vierten Phase entsprechende und mit dem Verschwinden der letzten negativen Zacke synchrone Punkt, wo die endgültige und bis Null nicht mehr veränderliche Zackenkleinheit erreicht ist, also das diastolische Kriterium, nicht scharf anzugeben. Die hin und wieder auftretenden suprasystolischen Manschettengeräuschzacken waren nicht immer genügend durch ihre Kleinheit von den Zacken des Beginnes der ersten Phase (systolisches Kriterium) zu unterscheiden. Bei den Säuglingen schließlich kamen in praktisch jedem Fall die Geräuschzacken aller Phasen so klein zur Darstellung, daß sie wenigstens für die Festlegung des diastolischen Druckes überhaupt ungeeignet waren.

Die unbehinderten Pulswellen der größeren Kinder zeigten meist eine deutliche, seichtere oder tiefere Incisur, eine von der Incisur nochmal gering oder stärker aufsteigende dikrote Welle und einen anschließenden steilen Abfall bis zum Beginn der folgenden negativen Zacke. Bei Kompression durch die Manschette nun zeigten die ersten größeren subsystolischen Wellen weder Incisur noch dikrote Welle, der Abfall verlief mit zunehmender Flachheit, schließlich oft in eine fast horizontale Strecke übergehend. Mit weiterem Sinken des Manschettendruckes trat die dikrote Welle zunächst nur als nasenförmige Verzögerung des dadurch anschließend etwas steiler werdenden Abfalles hervor. Schließlich war mit Auftreten einer echten Incisur durch geringes Wiederansteigen des Nebenschlages und gleichzeitiger oder späterer Einstellung der regelrechten Steilheit (nicht einer übernormalen Steilheit, die als Analogon zu der von v. Recklinghausen beobachteten oscillatorischen „spitzen Kerbe" zu betrachten gewesen wäre) des postdikroten Abfalles der *diastolische Wellenanteil normalisiert* und veränderte sich nicht mehr weiter, während der Gipfel der Wellen in einigen Fällen ausgeprägt „peripheren Typs" erst später zur Norm zurückfand. Ebenso wie die negative Zacke bei ein oder zwei Wellen fehlen kann und sich dann noch einmal einstellt, konnte in einigen Fällen auf eine diastolisch normalisierte Welle noch einmal eine veränderte Welle folgen. Fast immer aber grenzte die letzte diastolisch veränderte Welle an die letzte kleinste negative Zacke, d. h. ging ihr unmittelbar voraus oder nach. Die gleiche Übereinstimmung war bei den Säuglingen festzustellen, soweit hier die negative Zacke zur Darstellung kam. Da es sich jedoch hier fast ausschließlich um „zentrale Pulstypen" handelte, eine nennenswerte dikrote Welle also überhaupt nicht vorhanden war, bestand die Veränderung des diastolischen Wellenteiles nur in der nach oben konkaven Abflachung. Da in einigen Fällen bei größeren Kindern die Einstellung des vollen dikroten Gipfels hinter dem Verschwinden der negativen Zacke und der diastolischen Abflachung doch nennenswert nachhinkte, erwies es sich als gut, auch bei größeren Kindern neben dem Verhalten der negativen Zacke nur das der Abflachung des postdikroten Abfalles zu beachten, vorausgesetzt, daß während der Messung stärkere Schwankungen oder Verlagerungen der Nullinie und damit technisch bedingte Abflachung oder Zuspitzung verhindert werden konnten.

Somit können für die *sphygmographischen Blutdruckmessungen bei Säuglingen folgende Kriterienpaare* angewandt werden:

1. Systolischer Blutdruck abzulesen zur Zeit der ersten negativen Zacke; diastolischer Druck zur Zeit des Fußpunktes der Welle, die der letzten mit einer kleinen negativen Zacke behafteten Welle folgt.

2. Falls die negative Zacke fehlt: Systolischer Druck zur Zeit des Fußpunktes der ersten deutlichen Welle, deren Nachfolgerinnen rasch

an Größe zunehmen; diastolischer Druck zur Zeit des Beginnes des steilen Abfalles (bzw. der Incisur) der Welle, die der letzten in ihrem diastolischen Abschnitt typisch veränderten Welle folgt.

Die Kriterien waren im manschettenfernen Radialispuls oft nicht ganz befriedigend verzeichnet und traten im Cubitalispuls umso deutlicher auf, je exakter der Pulsabnehmer auf der Stelle der stärksten Cubitalispulsation befestigt und je weniger die Arterie von einer dicken Subcutis überlagert war.

Messungen.

Zur Demonstration der guten Übereinstimmung der Kriterienpaare und der Möglichkeit, in praktisch jedem Fall die kritischen Drucke zu erhalten, aber auch zum Aufzeigen praktischer Schwierigkeiten sei noch eine Meßreihe von 40 Säuglingen im Alter von 3 Wochen bis zu 5 Monaten angeführt. Es handelt sich fast durchweg um Kinder, die wegen einer Dyspepsie zur Aufnahme gekommen und nun nach ihrer vollen Wiederherstellung zur Entlassung vorgesehen waren. Ausgeschlossen wurden alle Säuglinge, die noch irgendwelche primär kreislauf- bzw. herzwirksamen Medikamente erhielten oder Spasmolytica bzw. Sedativa, womit auch alle Pylorusspastiker entfielen. Ebenso wurden Säuglinge mit angeborenem Vitium cordis ausgeschlossen. Ferner entfielen als Gruppen, für die eine abnorme Blutdrucksteigerung beschrieben wurde, die Säuglinge mit bekanntem Geburtstrauma (Reis u. Chaloupka) oder mit konnataler Lues (Génévrier), während solche eklamptischer Mütter (Balard) sowieso nicht zur Verfügung standen.

Infolge der *großen Empfindlichkeit des Systems* wird die Pulskurve schon durch so geringfügige Bewegungen im Bereich der Meßextremität, wie sie auch durch eine Schiene nicht ausgeschaltet werden können, verzerrt oder gar ausgelenkt. Eine medikamentöse Sedierung der Säuglinge kam nicht in Frage, da die für eine sicher störungsfreie Messung erforderliche Dosis in vielen Fällen unverantwortbar hoch gelegen hätte. Zur Messung die Perioden tiefen Schlafs abzuwarten, ist auf Grund der Unsicherheit sowie des Aufwandes an Zeit und Geduld nicht unbeschwerlich für eine Methode, die klinisch in etwa routinemäßig angewandt werden könnte. Es bot sich als Ausweg, die Messungen während einer turnusmäßigen Flaschenfütterung bei gewohnter Lage des Säuglings in seinem Bettchen durchzuführen. Hier lag bei fast allen Säuglingen während fast aller Messungen der Arm so ruhig, daß die Kurve durch nur recht geringe Nachsteuerung am EKG-Gerät im Optimalbereich gehalten werden konnte. Die Messungen erfolgten jeweils am späteren Nachmittag.

Von jedem Säugling wurden hintereinander mehrere Streifen geschrieben. Die in der Tabelle getrennt aufgeführten Blutdruckwerte wurden für jeden Säugling *aus ein und demselben Streifen* nach den beiden oben angegebenen Bestimmungsmöglichkeiten ermittelt. Die übrigen Streifen dienten zur Kontrolle, deren Ergebnis nur aufgeführt ist, wenn die Abweichung systolisch oder diastolisch mehr als 2—3 mm Hg betrug. Die Pulsfrequenzen wurden aus den Streifen mit Hilfe eines gewöhnlichen EKG-Rhythmometers entnommen.

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß *in allen 40 Fällen der systolische und in 39 Fällen der diastolische Druck ermittelt* werden konnte. Nur ein Säugling war so unruhig, daß auf mehreren Streifen immer wieder der diastolische Kurventeil verzerrt und so nicht sicher verwertbar war. In 18 Fällen stellte sich die negative Zacke nicht dar und fiel somit für die

Tabelle 1. *Über die sphygmographischen Blutdruckmessungen an 40 Säuglingen während der Fütterung.*

Name	Geschlecht	Alter in Monaten	Auftreten und Verschw. d. neg. Z.	1. Welle u. Verschw. d. diast. Deformierung	Pulsfrequenz (pro min)	Bemerkungen
			auf d. gleichen Streifen; in mm Hg			
D. B.	w.	3/4		88/46	170	Bei einer Kontr. Beg. d. hohen Wellen b. 140 mm Hg, neg. Z. nicht mehr dargestellt.
A. N.	w.	1	120/92	122/88	155	
E. F.	m.	1		97/65	165	
U. B.	m.	1 1/4	87/63	90/65	128	
H. K.	m.	1 1/4		122/71	180	
C. L.	w.	1 1/4		115/73	160	
M. S.	w.	1 1/2		122/84	150	Kontr. 130/91
N. B.	w.	1 1/2		133/99	160	
H. B.	m.	1 1/2	115/94	120/95	165	Dermatitis seborrh.
A. P.	w.	1 1/2		116/73	160	
M. B.	w.	1 1/2		94/54	124	
L. B.	m.	1 1/2	118/89	118/87	150	Kontr. 125/84 Seborrhoiker
G. K.	m.	1 3/4		130/78	158	
M. P.	w.	1 3/4		95/43	140	Kontr. 90/39
H. C.	m.	1 3/4	?/71	107/72	165	Neg. Z. sehr klein
H. S.	m.	1 3/4	130/99	131/96	170	
H. P.	m.	1 3/4		124/91	182	
K. F.	m.	2	105/77	105/78	150	
P. E.	m.	2	128/87	128/88	160	
H. S.	w.	2 1/4	?/89	124/89	180	Neg. Z. sehr klein
H. S.	m.	2 1/4	99/69	101/69	165	
M. M.	w.	2 1/4	?/84	132/85	168	Neg. Z. sehr klein
J. E.	m.	2 1/4	97/58	100/61	155	
B. K.	m.	2 1/4	120/93	122/93	140	Kontr. 130/93
N. K.	m.	2 1/2	107/70	107/70	165	
M. O.	w.	2 1/2		124/?	180	Mehrfach unruhig
D. G.	m.	2 1/2	135/99	138/101	180	
C. F.	w.	2 1/2	?/114	144/115	170	Abnorm gierig getrunken
D. H.	w.	2 3/4		148/94	130	
H. B.	m.	3	137/85	137/85	160	
M. S.	w.	3		132/88	175	
H. F.	w.	3		128/84	195	
H. F.	w.	3 1/4		97/70	180	
B. O.	m.	3 1/2	?/85	125/87	160	Neg. Z. sehr klein
J. P.	m.	3 3/4	111/81	111/81	148	
R. M.	w.	4 1/4	125/87	128/89	164	
F. S.	w.	4 1/2		124/75	160	
N. B.	m.	4 3/4	116/74	116/72	148	
F. J.	m.	5		104/77	160	
E. M.	m.	5	114/86	114/86	130	Gering. katarrh. Inf.
			Mittel:	117,8/79,9	160	

Bestimmung des Blutdruckes aus. Die gute Glaubhaftigkeit der in diesen Fällen an Hand des anderen Kriterienpaares bestimmten Werte geht jedoch daraus hervor, daß die auf den übrigen 22 Streifen mit *beiden Kriterienpaaren* zugleich bestimmbaren Werte systolisch und diastolisch eine sehr *gute Übereinstimmung* zeigten. Diese Übereinstimmung war auch auf allen Kontrollstreifen außer einem einzigen gegeben. Die Höhe der gemessenen Werte blieb bei 35 Säuglingen über die ganze Fütterungszeit praktisch konstant, nur 5 zeigten gegen Ende der Fütterung Werte, die um mehr als 2—3 mm Hg vom ersten abwichen.

Systolisch wurden *Werte* von 88—148 mm Hg (Mittel 117,8 mm Hg) gefunden, während nach der oben erwähnten notwendigen Verringerung um je 4,5 mm Hg (nach Robinow) die *diastolischen Werte* zwischen 38,5 und 110,5 mm Hg (Mittel 75,4 mm Hg) lagen und somit die *Amplitude* zwischen 29,5 und 58,5 mm Hg (Mittel 42,4 mm Hg)betrug.

Ebenso wie die eingangs der Arbeit angeführten Werte müssen auch diese Zahlen verglichen werden mit den als einzige durch blutige Parallelmessungen gesicherten Ergebnissen. Wie ist zu erklären, daß Mittel- und Höchstwerte sowohl des systolischen als auch des diastolischen Druckes nicht unbeträchtlich höher liegen als die von Robinow und Mitarbeitern?

1. Robinow und Mitarbeiter richteten sich bei der Festlegung der optimalen Manschettenbreiten nach den Korotkoffgeräuschen. Bei Erwachsenen und größeren Kindern stimmen Auftreten bzw. Verschwinden der Geräusche und sphygmographische systolische bzw. diastolische Zeichen durchaus überein (bei noch größerer Zuverlässigkeit der letzteren). Beim Säugling jedoch sind die Korotkoffgeräusche oft sehr leise. Damit besteht nach Sahli die Gefahr, daß erst die späteren, subsystolischen Geräusche laut genug sind, um überhaupt gehört zu werden. Es wäre also denkbar, daß die sphygmographische Methode auf Grund ihrer größeren Empfindlichkeit bei gleicher Manschettenbreite ausschließlich den systolischen Blutdruck am Säugling höher mißt, und daß bei blutiger Parallelmessung die für das auskultatorische Verfahren als optimal erwiesenen Säuglingsmanschetten für die sphygmographische Methode etwas zu schmal befunden würden. Hiergegen spricht die gute Übereinstimmung der mittleren Amplitude (42,4 mm Hg) mit der von Robinow und Mitarbeitern angegebenen (42,5 mm Hg), also die praktisch gleich große Höhermessung des systolischen und diastolischen Mittels um je 16 mmHg.

2. Nach den Ergebnissen von Sokolow u. Rosenthal sowie Strokov zeigen Säuglinge mit klinisch manifester oder latenter exsudativer Diathese fast durchweg deutlich bis stark über der Norm liegenden Blutdruck. Sicher sind nun unter den eine Klinikbehandlung benötigenden Säuglingen und somit in der vorliegenden Meßreihe mehr Exsudative

als dem Durchschnitt entspricht. Doch ist, abgesehen von der Schwierigkeit der Kategorisierung, zu vermuten, daß für das Patientenmaterial von Robinow und Mitarbeitern das gleiche zutrifft. Vielleicht aber ist dieser Faktor für die dort wie hier festgestellte relativ große Streubreite zu einem gewissen Teil verantwortlich zu machen.

3. Blutdruckerhöhungen wurden bisher nur nach beendeter Nahrungsaufnahme des Säuglings festgestellt (Trumpp u. a.), doch spricht die aus der Tabelle hervorgehende durchschnittliche Erhöhung der Pulsfrequenz auf 160/min gegenüber der Norm von etwa 130—140/min sehr für eine echte Steigerung des intraarteriellen Druckes infolge der Erregung und Anstrengung beim Saugakt, wenn auch der höchste gemessene Wert bei einer normalen Pulsfrequenz gefunden wurde. Im gleichen Sinne sprechen bereits vorliegende über 24 Std angefertigte Blutdruck-Tagesprofile, die Werte während der Fütterung enthalten ebenso wie auch Schlafwerte vor und nach den Mahlzeiten, deren Ergebnisse sich aber erst in einer größeren Anzahl von Untersuchungen bestätigen müssen.

Zum Schluß darf wohl festgestellt werden, daß die Blutdruckmessung beim Säugling mittels „Infraton"-Sphygmogramm von der Cubitalis und Oberarmmanschetten festgelegter Breite unter Verwendung der genannten beiden Kriterienpaare eine *Bereicherung der klinischen Bestimmungsmethoden* bedeutet insofern, als im Gegensatz zum auskultatorischen oder palpatorischen Verfahren *bei praktisch allen Säuglingen sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck indirekt bestimmt* werden kann. Will man Ruhewerte erhalten, was besonders für hämodynamische Untersuchungen in Frage kommen dürfte, so muß man sich freilich der Beschwerlichkeit unterziehen, nach Anlegen von Pulsabnehmer und Manschette evtl. einige Stunden zuwarten zu müssen, bis tiefer Schlaf eingetreten ist und eine nicht verzerrte Kurve geschrieben werden kann. Für die sofortige, nicht so zeitraubende Messung hat sich andererseits bisher als zuverlässige Meßsituation nur die der Flaschenfütterung erwiesen, auf deren Erregung und Anstrengung wohl hauptsächlich die Erhöhung der hier erhaltenen Durchschnittswerte gegenüber den unter „basalen Bedingungen" intraarteriell gemessenen zu beziehen ist. Mit einer relativ breiten Streuung ist zu rechnen. Ob jedoch die volle Breite der hier gefundenen Streuung als einem normalen Patientenmaterial entsprechend anzusehen ist, muß in Frage gestellt bleiben. Zuletzt noch sei nicht vergessen, daß es sich trotz der graphischen „Objektivierung" mit einer empfindlichen Apparatur bei den Resultaten nicht um absolute Werte handelt, sondern daß *nach wie vor ein Manschettenverfahren vorliegt*, das auch nach empirischer Abstimmung seiner veränderlichen Hauptfaktoren nur für einen gewissen größeren Bereich der Fälle brauchbare *Näherungswerte* liefert.

Zusammenfassung.

Die Zuverlässigkeit der unblutigen Bestimmung des arteriellen Blutdruckes beim Säugling litt lange unter dem Fehlen einer gesicherten Methodik und erwiesener Normwerte. Die hierzu unerläßlichen blutig-unblutigen Simultanmessungen wurden schließlich von Robinow und Mitarbeitern für das auskultatorische Verfahren durchgeführt. Da dieses bei vielen Säuglingen wegen zu geringer Lautstärke und zu großer Unzuverlässigkeit der Korotkoffgeräusche unbrauchbar ist, wurden die Möglichkeiten der sphygmographischen Methode untersucht. Die Manschetten wurden nach den Normen von Robinow und Mitarbeitern gewählt. Der Cubitalispuls wurde mit Hilfe des „Infratonsystems" nach Brecht u. Boucke auf einem EKG-Direktschreiber registriert, Signale über die jeweilige Höhe des Manschettendruckes wurden eingeblendet. Untersuchungen über die systolischen bzw. diastolischen Kriterien wurden angestellt. Das Verhalten der graphisch registrierten Geräuschzacken war bei größeren Kindern nicht immer ganz zuverlässig, bei Säuglingen stellten sich in kaum einem Fall signifikante Unterschiede der Geräuschzacken dar. Das Erreichen der vollen Wellenhöhe konnte nicht als zuverlässiges diastolisches Zeichen bestätigt werden. Als Kriterienpaare wurden schließlich verwandt: Auftreten bzw. Verschwinden der negativen Zacke und — als konstanter und gut damit übereinstimmend befunden — Auftreten der ersten zunehmenden Welle bzw. Verschwinden der Deformierung (Abflachung) des diastolischen Pulswellenabschnittes. Bei einer Meßreihe von 40 normalen Säuglingen im Alter von 3 Wochen bis 5 Monaten konnte der Blutdruck systolisch in allen 40, diastolisch in 39 Fällen bestimmt werden. Gemessen wurde dabei während der Flaschenfütterung, bei der das Abwarten tiefen Schlafes entfällt und trotzdem der Arm genügend und meist zuverlässig ruhig gehalten wird. Bei der Höhe der erhaltenen Durchschnittswerte ist die Anstrengung des Saugaktes in Anschlag zu bringen. Sollen Ruhewerte, etwa für hämodynamische Untersuchungen gewonnen werden, so läßt sich nicht umgehen, daß nach Anlegen von Abnehmer und Manschette erst der Eintritt genügend tiefen Schlafes abgewartet wird, ehe eine einwandfreie Kurve geschrieben werden kann.

Literatur.

Abt, A. F., u. B. F. Feingold: Der Blutdruck bei normalen Säuglingen und Kindern. Kinderärztl. Prax. **2**, 516 (1931). — Anschütz, F.: Der durch dünne Extremitäten und durch das Vorliegen von Druckplatten mit hohem Frequenzgehalt auftretende Fehler bei der auskultatorischen Blutdruckmessung nach Riva-Rocci-Korotkoff. Z. Kreislaufforsch. **43**, 344 (1954). — Anschütz, F., u. E. Burkert: Der Fehler der auskultatorischen Blutdruckmessung nach Riva-Rocci/Korotkoff an umfangreichen Weichteilen. Z. Kreislaufforsch. **43**, 335 (1954). — Balard, P.: La tension artérielle et l'oscillométrie chez nouveau-né. Nourisson **9**, 304 (1921). — Bauereisen,

E.: Experimentelle Kritik graphischer Verfahren zur indirekten Blutdruckmessung. Z. inn. Med. **8**, 1077 (1953). — Bazett H. C., u. L. B. Laplace: Studies on indirect measurement of blood pressure, sources of error in Riva-Rocci method. Amer. J. Physiol. **103**, 48 (1933). — Bingel A.: Über die Messung des diastolischen Blutdruckes beim Menschen. Münch. med. Wschr. **1906**, 1246. — v. Bonsdorff, B.: Zur Methodik der Blutdruckmessung mit bes. Berücksichtigung der Registrierung absoluter Sphygmogramme beim Menschen. Acta med. scand. (Stockh.) **51**, (1932). — Brecht, K., u. H. Boucke: Neues elektrostatisches Tiefton-Mikrophon und seine Anwendung in der Sphygmographie. Pflügers Arch. **256**, 43 (1952). — Eine Methode zur graphischen Ermittlung des Blutdruckes am Menschen mit Hilfe des EKG-Apparates. Klin. Wschr. **1953**, 668. — Ein Verfahren zur graphischen Ermittlung des systolischen und diastolischen Blutdruckes in den größeren und kleineren Arterien (z. B. Finger) des Menschen. Klin. Wschr. **1954**, 76. — Day, R.: Blood pressure determination in children. The effect of the width of the cuff. J. Pediatr. (Am.) **14**, 148 (1939). — Doxiades, L.: Hypertonie und Hypotonie im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **53**, 366 (1932). — Drube, H. C., u. F. Anschütz: Über das Auftreten von Cubitalispulsen ohne Arterientöne bei der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci/Korotkoff. Gleichzeitig ein Beitrag zur Entstehung der Arterientöne. Z. Kreislaufforsch. **43**, 534 (1954). — Ederer, S., u. E. v. Lederer: Der Wert der oszillometrischen Blutdruckmessungen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **70**, 194 (1937). — Erlanger, J.: The preanacrotic phenomenon and its relation to the compression sounds of Korotkoff. Amer. J. Physiol. **45**, 565 (1917/18). — Fleisch., A.: Handb. d. norm. u. path. Physiol., Bd. VII/2, 1267, Berlin 1927. — Frank, O.: Zit. n. Straub. Frank, O., u. K. Wezler: Zur Bestimmung des Blutdruckes beim Menschen. Z. Biol. **91**, 439 (1931). — Grénévrier, J.: L'hypertension artérielle infantile stigmate d'hérédo-syphilis. Bull. méd. **39**, 169 (1925). — Gumprecht: Experimentelle u. klin. Prüfung des Riva-Roccischen Sphygmomanometers. Z. klin. Med. **39**, 377 (1900). — Hensen: Beiträge z. Physiologie u. Pathologie des Blutdrucks. Arch. klin. Med. **67**, 436 (1900). — Hering, H. E.: Über den Einfluß der Weichteile auf die Werte der Blutdruckmessung. Arch. klin. Med. **133**, 306 (1920). — Janeway, T. C.: Some observations on the estimation of blood pressure etc. New York Univ. Bull. med. Sci. 1 (Nr. 3) (1901). — Kirchhoff, H.W.: Über den kindlichen Kreislauf. Erg. inn. Med. **5**, 156 (1954). — Kirchsieper, H. M.: Über indirekte Blutdruckmessung am Menschen. Der Einfluß des Umfanges der Meßstelle. Z. Kinderheilk. **71**, 422 (1952). — Über indirekte Blutdruckmessung am Menschen. Die Bedeutung elastischer Faktoren für das Meßergebnis. Z. Kinderheilk. **74**, 158 (1953). — Kosickij, G.I.: Über die wahre Natur des sog. „minimalen" oder „diastolischen" Arteriendruckes beim Menschen. Kongr. Zbl. inn. Med. **139**, 310 (1952). — Kylin, E.: Der Blutdruck des Menschen. Dresden 1937. — Leitao: Zit. n. Fleisch. — Masing, E.: Über das Verhalten des Blutdruckes des jungen und des bejahrten Menschen bei Muskelarbeit. Arch. klin. Med. **74**, 253 (1902). — Müller, A.: Experimentelles zur Hydromechanik und Hämodynamik; über die Bestimmung des Arterienwanddruckes, der sich bei der unblutigen Blutdruckmessung geltend macht. Z. exper. Med. **67**, 698 (1929). — Über die direkte und indirekte Blutdruckmessung beim Menschen. Bull. schweiz. Akad. Med. Wiss. **7**, 402 (1951). — Müller, O., u. K. Blauel: Zur Kritik des Riva-Roccischen und Gärtnerschen Spgygmomanometers. Untersuchungen bei Amputationen. Arch. klin. Med. **91**, 517 (1907). — Nizzoli: Zit. n. Fleisch. — Ragan, C., u. J. Bordley: The accuracy of clinical measurements of arterial blood pressure. Bull. Johns Hopkins Hosp. **69**, 504 (1941). — v. Recklinghausen, H.: Über Blutdruckmessung beim Menschen. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **46**, 78 (1901). — Blutdruckmessung und Kreislauf in den Arterien des Menschen. Dresden 1940. — Reis, R. A., u. A. J. Chaloupka:

Blood pressure in the newborn following normal and pathological labor. Surg. etc. **37**, 206 (1923). — Robinow, M., et al.: Accuracy of clinical determination of blood pressure in children. Amer. J. Dis. Childr. **58**, 102 (1939). — Rominger, E.: Über den arteriellen Blutdruck und den Capillardruck im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **73**, 81 (1923). — Rosenthal, A.: Zur Methodik der Blutdruckbestimmung im frühen Kindesalter. Zbl. Kinderheilk. **23**, 104 (1930). — Sahli, H.: Über das absolute Sphygmogramm und seine klinische Bedeutung, nebst kritischer Bemerkungen über einige neuere sphygmomanometrische Arbeiten. Arch. klin. Med. **81**, 493 (1904). — Über die Messung des arteriellen Blutdruckes beim Menschen. Erg. inn. Med. **24**, 73 (1923). — Seitz, A., u. F. Becker: Über den Blutdruck beim Neugeborenen. Zbl. Gynäk. **1920**, 1338. — Sokolow, A., u. A. Rosenthal: Exsudative Diathese und Blutdruck. Z. Kinderheilk. **46**, 554 (1928). — Staehelin, R., u. A. Müller: Experimentelles zur Hydromechanik und Hämodynamik. Kritik der gewöhnlichen Blutdruck-Messungsmethoden. Z. exper. Med. **46**, 263 (1925). — Steele, J. M.: Comparison of simultaneous indirect and direct measurements of arterial pressure in man. J. Mt. Sinai Hosp. **8**, 1042 (1942). — Straub, H. in: Abderhalden, Handb. biol. Arb.meth. V/4, 135 (1922). — Straub, H., u. C. Kroetz: Zur Kritik der Pulsuntersuchung. Der Einfluß der Koppelungsstelle auf die Ergebnisse der Messung. Arch. klin. Med. **149**, 230 (1925). — Strokow, N.: Der Blutdruck beim Säugling. Zbl. Kinderheilk. **22**, 607 (1929). — Trumpp, J.: Blutdruckmessungen an gesunden und kranken Säuglingen. Jb. Kinderheilk. **63**, 43 (1906). — Vidal, J.: Der mittlere Druck beim Säugling. Z. Kinderheilk. **30**, 147 (1935). — Vierordt, H.: Zit. n. Seitz. — Woodbury, R. A., et al.: Blood pressure studies of infants. Amer. J. Physiol. **122**, 472 (1938).

Dr. Ulrich Keuth, Universitäts-Kinderklinik, Köln.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 120—125 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. A. Peiper).

Behandlungsversuch der interstitiellen Pneumonie mit „Primaquine".

Von

Rolf Schmöger.

(Eingegangen am 22. Januar 1955.)

1954 konnten wir über unsere Ergebnisse der Behandlung schwerer interstitieller Pneumonien mit Chloramphenicol berichten (Schmöger). Die Sterblichkeit ausgewählt *schwer* verlaufender interstitieller Pneumonien sank im Jahre 1952/53 von 50% auf 20%. Die Untersuchungen fanden damals in alternierender Reihe statt und waren damit weitgehend beweiskräftig. Trotzdem schien uns eine Sterblichkeit von 20% aller schweren Pneumonien, wir verstehen darunter Kinder, deren *Atemzahl mehr als 3 Tage lang 70/min* überschritt, noch zu hoch.

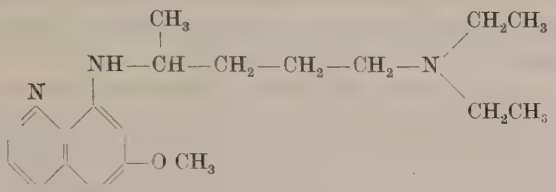
Auf der Suche nach besseren Behandlungsformen griffen wir einen Hinweis von Dvorak u. Jirovec auf. Sie beschrieben gute Ergebnisse bei sicheren interstitiellen Pneumonien mit den beiden Malariamitteln Plasmochin und Atebrin. Allerdings war die Zahl der behandelten Fälle der Verfasser damals noch sehr klein.

Die Durchseuchung auf unserer alten Frühgeborenenstation war zu diesem Zeitpunkt noch außerordentlich hoch. Es verließ fast kein Frühgeborenes die Station, ohne nicht deutliche Erscheinungen einer interstitiellen Pneumonie in der 6.—12. Lebenswoche durchgemacht zu haben. Allerdings verlief die Krankheit keineswegs bei allen Kindern schwer. Bei manchen war der Verlauf sogar so leicht, daß er einem weniger geübten Beobachter hätte entgehen können. Von unserem gesamten damaligen ausgewählten Krankengut (also einschließlich der leichtesten Fälle) verloren wir ohne spezifische Behandlung (nur mit Schonung, Frauenmilchernährung, Freiluft und Sauerstoff bei Bedarf) 40,6%.

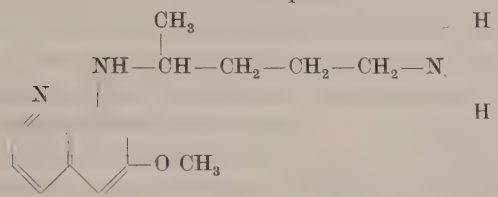
Von Mai 1953 bis Februar 1954 ließen wir neben unseren Kindern, die der von uns erprobten Chloronitrinbehandlung unterworfen wurden, eine weitere Reihe laufen, die Primaquine erhielten.

Bei dem Primaquine handelt es sich um ein neueres Malariamittel, das durch eine Vereinfachung des Plasmochinmoleküls hervorgegangen ist. Die Seitenkette wurde durch eine primäre Aminogruppe im Gegensatz zur tertiären Aminogruppe bei Plasmochin abgeschlossen.

Plasmochin



Primaquine



Dieses Heilmittel hat hinsichtlich der Malaria seine Überlegenheit insbesondere gegenüber dem Plasmochin schon bewiesen (J. H. Edgcomb, P. L. Garrison und Mitarbeiter, A. S. Alving).

Bei Erwachsenen wird die Verträglichkeit als sehr gut, zum Teil sogar besser als beim Plasmochin angegeben. Als Tagesdosen wird bei ihnen eine Menge von 15 mg über 14 Tage empfohlen. Hinsichtlich der Malariaerreger hat das Heilmittel eine vernichtende Wirkung auf die exoerythrocytären Parasitenformen ebenso wie auf die Gametocyten. Falls eine Wirkung des Plasmochins auf die Erreger der interstitiellen Pneumonie anzunehmen war, und als solche wollten wir hier mit Dvorak u. Jiroveg den Pneumocystis Carinii annehmen (seine Spezifität ist ja bis heute noch nicht endgültig bewiesen), so dürfte mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Primaquine der gleiche oder ein ähnlich günstiger Einfluß unterstellt werden. Schwierigkeiten bestanden nur in der Menge, die man den Kindern verabreichen sollte und durfte. Darüber waren in der uns zugänglichen Literatur bisher noch keine Angaben zu finden. Nachdem uns die Bayer-Werke, wofür wir ihnen danken, als alleiniger Hersteller des Primaquine in Deutschland das Heilmittel in entgegenkommender Weise zur Verfügung gestellt hatten, hießen sie die anfänglich von uns vorgeschlagene Dosis von $^1/_1$ Tablette (3,75 mg) pro Tag bei unseren frühgeborenen Kindern für gut. Dem Hersteller selbst standen damals auf diesem Gebiet ebenfalls keine eigenen Erfahrungen zur Verfügung. Diese Tagesmenge stellte sich jedoch sehr bald als *wesentlich* zu hoch heraus, wie in nachfolgendem noch beschrieben wird (Schmöger). Wir gingen *später auf eine Dosis von 4mal 0,5 mg* (dies entspricht etwas mehr als $^1/_8$ Tablette) zurück, ohne daß wir bei unseren Kindern Rücksicht auf deren Gewicht nahmen, das zwischen 1400 und 3320 g schwankte.

In dem obigen Zeitraum nahmen wir die an einer interstitiellen Pneumonie erkrankten Kinder in gleicher Weise wie in unserer Chloramphenicol-Reihe (Schmöger) in einen strengen 1:1-Versuch. Der Verlauf drohte nach unseren Erfahrungen mit hoher Wahrscheinlichkeit dann schwer zu werden, wenn die Atemzahl nach 2tägiger Vorbeobachtung die Zahl 70/min weiterhin überschritt. Selbstverständlich lag bei den Kindern stets auch eine allgemeine klinische und röntgenologische Bestätigung vor, daß es sich um das Krankheitsbild der inter-

stitiellen Pneumonie handelte. Bei den verstorbenen Frühgeborenen beider Versuchsgruppen wurde die Diagnose stets pathologisch-anatomisch bestätigt.

Kranke der ungeraden Zahlenreihe erhielten nunmehr stets Primaquine; die ersten 7 in der vorgenannten hohen Dosis, in Fortsetzung der Untersuchungsreihe in der oben geschilderten verminderten Menge. Die Kinder der geraden Zahlenreihe bekamen 4mal täglich 25 mg Chloronitrin. (Eine Tablette Primaquine enthält 15 mg Wirkstoff. Um eine sichere Teilung und Verteilung der sehr kleinen Tabletten zu gewährleisten, zermörserten wir jede Tablette und gaben Dextropur ad 15 g dazu. Nach guter Durchmischung wogen wir je 0,5 g des leicht gelblichen Pulvers ab, das nunmehr die Einzeldosis von 0,5 mg enthielt.)

Die Frühgeborenen der beiden Reihen verhielten sich weitgehend gleichartig. 36 Primaquine-Behandelten stand die gleiche Zahl Chloronitrin-Behandelter gegenüber. (Trotz der unglücklichen Wortbildung sei es in den folgenden Zeilen des besseren Verständnisses und der Einfachheit halber erlaubt, von „Primaquine-Kindern" und von „Chloronitrin-Kindern" je nach ihrer Behandlung zu sprechen.) Die Zahl der männlichen Frühgeborenen und Zwillinge überwog bei den Primaquine-Kindern ganz unbedeutend. Das Durchschnittsgeburtsgewicht betrug bei ihnen 1840 g (1200—2300 g), bei den Chloronitrin-Kindern 1870 g (1200—2650 g). Nach den anamnestischen Angaben waren die Chloronitrin-Kinder allerdings im Durchschnitt etwas früher geboren (5½ Wo. gegen 3½ Wo. bei den Primaquine-Kindern). Klinisch wurde die Pneumonie bei beiden Reihen zur gleichen Zeit festgestellt, nämlich am 53. Lebenstag; bei den Primaquine-Kindern zwischen dem 42. und 72., bei den anderen zwischen 34. und 73. Lebenstag. Das Gewicht bei Beginn der Behandlung lag bei den Primaquine-Kindern durchschnittlich bei 2450 g (1400—3320 g), bei der Vergleichsgruppe bei 2470 g (1720 bis 3760 g). Schäden, die der Pneumonie vorausgegangen waren im Sinne von Auskühlung, Fruchtwasser-, Schleim- oder Nahrungsaspirationen und schwer verlaufendem Ikterus waren in beiden Reihen nahezu in gleicher Weise verteilt. Der Allgemeinzustand bei Beginn der interstitiellen Pneumonie verhielt sich in beiden Reihen wie in Tabelle 1 dargestellt ist.

Tabelle 1.

AZ bei Beginn der i. P.	Primaquine-Kinder	Chloronitrin-Kinder
Schlecht	2	2
Mäßig	10	23
Gut	24	11
Sehr gut	—	—

Die Voraussetzungen waren also in keinem Falle für die der Primaquine-Behandlung unterworfenen Frühgeborenen ungünstiger als für die Vergleichsgruppe.

Das wichtigste Endergebnis der Untersuchungsreihen sei vorausgenommen. Von den 36 mit Primaquine behandelten interstitiellen Pneumonien verstarben 8, dies entspricht einem Prozentsatz (soweit

ein solcher bei der vorliegenden kleinen Zahl erlaubt ist) von 22,2%. Von den 36 mit Chloronitrin behandelten Vergleichskindern starben im selben Zeitraum nur 5. Dies entspräche einem Satz von 13,9%. Das Ergebnis ist bei dem kleinen Ausgangsmaterial von je 36 Kindern in jeder Reihe nicht signifikant. Trotzdem war bei Fortsetzen der Behandlungsversuche kaum zu erwarten, daß die „Primaquine-Reihe" noch einen Vorsprung gewinnen würde.

Was uns jedoch letzlich aufzugeben bewog, waren klinische Befunde während der Behandlung. Sie ließen deutlich erkennen, daß eine Verordnung von Primaquine bei dieser Erkrankung im Gegensatz zur Chloramphenicolbehandlung größere Gefahren beinhaltete. Außerdem war die Verträglichkeit während der Behandlung und der Erfolg hinsichtlich der Rekonvaleszens keinesfalls günstiger. Eine der auffälligsten Nebenwirkungen, die am raschesten, oft schon am 2. Behandlungstag, zu beobachten war, bestand in einer auch bei den verminderten Tagesgaben deutlich erkennbaren Cyanose der ganzen Körperoberfläche. Diese dürfte auf eine Methaemoglobinbildung zurückzuführen sein, die wir allerdings leider aus technischen Gründen nicht nachweisen konnten. Da schon infolge der Lungenentzündung ein Sauerstoffmangelzustand besteht, würde man sie nur äußerst ungern in Kauf nehmen wollen, wenn man mit dem Chemotherapeuticum eine schnelle Besserung und Heilung erzielen könnte.

Bei den Kindern, die ihre Krankheit überstanden, war die Entlassung, falls sie mit Primaquine behandelt wurden, erst 45 Tage nach Beginn der Behandlung möglich. Die Chloronitrin-Kinder konnten dagegen schon 26 Tage nach Behandlungsbeginn entlassen werden; sie erholten sich also schneller. Die Gewichtskurven während der Erkrankung bzw. während der Behandlung verliefen bei den Primaquine-Kindern 5mal deutlich absinkend, während dies bei den Chloronitrin-Kindern nur 1mal vorkam. Gewichtsanstiege während der Erkrankung sind häufig nicht einem echten Gewichtsansatz zuzuschreiben. Einer möglichen Leberschädigung möchten wir das deutlich häufigere Vorkommen ausgedehnterer Lebervergrößerungen bei den Primaquine-Kindern zuschreiben. Das Herabtreten des Leberrandes bis 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens beobachteten wir auch bei unbehandelten interstitiellen Pneumonien, wenn diese schwer verliefen. Von den 36 Primaquine-Kindern wiesen jedoch 17 eine Lebervergrößerung über 2 QF auf. Bei den Chloronitrin-Kindern fanden wir diese nur 11mal in gleicher Weise vergrößert vor. Milzschwellungen waren in beiden Versuchsreihen gleich häufig verteilt. Die fortlaufende Untersuchung der Serumlabilitätsreaktionen (Weltmann-Koagulationsprobe, Takata-Ara, Thymolprobe) ließ erkennen, daß die Thymolprobe sich besonders häufig unter der Behandlung mit Primaquine nach positiven Werten

hin änderte. Allerdings darf hier betont werden, daß Schwankungen der Labilitätsreaktionen auch bei unbehandelten, schweren interstitiellen Pneumonien nicht selten zu erwarten sind, und vermutlich mit der häufig zu beobachtenden starken, rückbildungsfähigen Leberverfettung im Zusammenhang stehen dürften. Auffällige Veränderungen des Blutbildes konnten wir zwischen beiden Reihen nicht beobachten. Dies war um so auffälliger, als in der Literatur besonders auf die hämolysierende Wirkung des Primaquine aufmerksam gemacht wird, die allerdings vorwiegend bei erwachsenen Malariakranken dunkelhäutiger Rassen beobachtet wurde. Außerdem konnten wir bei Kindern, die Primaquine erhielten — die Nahrung war in beiden Reihen nahezu gleich, fast ausnahmslos stand rohe Frauenmilch zur Verfügung —, im Gesamtdurchschnitt bis zur Entlassung einen etwas geringeren Gewichtsansatz gegenüber der Vergleichsreihe erzielen. Auch hinsichtlich des Soorbefalles, den wir bei der Reihe, die mit dem Antibioticum behandelt wurden, häufiger erwarten mußten, sahen wir bei den Primaquine-Kindern ungünstigere Verhältnisse. Während der Behandlung konnten wir ihn hier 14mal bei den anderen Frühgeborenen hingegen nur 7mal beobachten.

Da nach diesen Punkten schon deutlich wird, daß Kinder mit einer interstitiellen Pneumonie unter dem Malariamittel nicht so gut abschneiden, kann man einer Therapie damit kaum noch zustimmen.

Eine eindeutige Ablehnung muß das Primaquine jedoch bei der hier geschilderten Erkrankung erfahren, da bei Überdosierung sehr leicht ernste Schäden bei diesen sehr jungen Kindern entstehen können. Wir haben 4mal eine auffällige Granulocytopenie, 2mal das Auftreten von Hautblutungen und 13mal (im Gegensatz zur Vergleichsgruppe nur 2mal) eine auffällige Häufung von Hautschäden im Sinne von sehr geringe Heilungstendenz zeigenden Pyodermien und Hautabscessen beobachtet. Ein Kind, das noch der alten, von uns als zu hoch erkannten Dosis unterworfen wurde, erlitt eine echte Agranulocytose. Wir müssen allerdings betonen, daß sich diese Schäden, bis auf die Hauterkrankungen, ausschließlich bei den ersten 7 Kindern zeigten, die zu große Tagesmengen erhielten.

Das Kind mit der Agranulocytose darf noch kurz im einzelnen geschildert werden.

Kr.Bl. Nr. 2176/53. Bei der Geburt wog das weibliche Frühgeborene 1750 g. Es erkrankte in der 8. zur 9. Lebenswoche an einer mittelschweren interstitiellen Pneumonie. Bei einem Körpergewicht von 2170 g erhielt es täglich $\frac{1}{4}$ Tablette Primaquine (= 1,76 mg/kg). Wir beobachteten wie üblich vom 2. Behandlungstag an eine deutliche Cyanose. Als erste verdächtige Erscheinung fiel uns ein Absinken der Thrombocyten von 215000 vor der Behandlung auf 110000 (nach Fonio) am 5. Behandlungstage auf. 3 Tage später hatte sich das typische Bild einer Agranulocytose mit septischen Temperaturen, mehreren schmierig-eitrig belegten Epithel-

defekten am behaarten Kopf und zahlreichen Eiterbläschen am Brustkorb entwickelt. Im Differentialblutbild waren kaum noch granulierte Zellen nachweisbar.

Tabelle 2.

	Vor Behandlung mit Primaquine		Nach Behandlung mit Primaquine	
	in %	absolut	in %	absolut
Gesamt-Leuko	—	10600	—	11600
Lymphocyten	52	5512	90	10440
Monocyten	3	318	3	348
Jugendliche	—	—	1	116
Stabkernige	8	848	1	116
Segmentkernige	26	2756	1	116
Eosinophile	11	1166	4	464
Basophile	—	—	—	—

Der Knochenmarksbefund zeigte erwartungsgemäß eine schwere Hemmung der Granulopoese. Das Kind erhielt nach Absetzen des Malariamittels sofort Penicillin und mehrere Bluttransfusionen und erholte sich unter dieser Behandlung relativ rasch. Das periphere Blutbild benötigte fast 3 Wochen, um wieder der Regel zu entsprechen. Gleichlaufend verhielt sich das Knochenmark.

Zusammenfassung.

Aus den oben geschilderten Beobachtungen einer Versuchsreihe, interstitieller Pneumonien Frühgeborener mit dem Malariamittel Primaquine zu behandeln, haben wir keine Vorteile hinsichtlich Verlauf und Ausgang der Erkrankung sehen können. Die anfänglich von uns gewählte Tagesmenge des Heilmittels war zu hoch und führte zu ernsten Störungen der Myelopoese. In weiteren Versuchen wurde eine unschädliche Dosierung für Frühgeborene und junge Säuglinge erarbeitet, die vielleicht hinsichtlich der Malariabehandlung eine gewisse Bedeutung gewinnen kann. Für die Behandlung der interstitiellen Pneumonie müssen wir eine Behandlung mit Primaquine ablehnen und geben zur Zeit noch der bei uns erprobten Behandlung mit Chloramphenicol den Vorzug.

Literatur.

Alving, A. S., u. Mitarb.: J. Amer. Med. Assoc. **149,** 1558 (1952). — Dvorak, I., u. O. Jirovec: Acta paediatr. **42,** 232 (1953). — Edgcomb, J. H.: J. Nat. Mal. Soc. **9,** 285 (1950). — Garrison, P. L., u. Mitarb.: J. Amer. Med. Assoc. **149,** 1562 (1952). — Kikuth, W.: Dtsch. med. Wschr. **1954,** 1401. — Schmöger, R.: Dtsch. med. Wschr. **1954,** 1051. — Z. f. Tropenmed. (im Druck).

Dr. Rolf Schmöger, Leipzig O 5, Oststraße 25,
Universitäts-Kinderklinik.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 126—137 (1955).

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. K. Klinke).

Beiträge zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart.

VII. Mitteilung.

Vergleichende Untersuchungen zur Ernährung der Frühgeborenen mit einer evaporierten $^4/_5$-Milch, einer Frauenmilch mit Buttermilchzusatz und einer mit unverdünnter, evaporierter Milch (Doppelmilch) angereicherten Frauenmilch. Zugleich ein Beitrag zur Fettoleranz des frühgeborenen Kindes.

Von

Jörn Gleiss und Liselotte Büscher.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. November 1954.)

Angeregt durch das in einer früheren Untersuchung beobachtete, auffallend gute Gedeihen einer Gruppe fettreich ernährter Frühgeborener wurden Ernährungsversuche mit 3 verschieden fetthaltigen Milchmischungen vorgenommen. Die Versuche wurden über 12 Monate alternierend und dann weitere 6 Monate mit der als optimal erkannten Methode an insgesamt 112 Frühgeborenen (Fg) mit Geburtsgewichten unter 2300 g durchgeführt.

Die Allgemeinbehandlung der Fg erfolgte nach den Regeln der Fg-Pflege in 8 provisorisch klimatisierten 2—6 Bett-Boxen ohne UV-Lampen und ohne die Möglichkeit aseptischer Pflege, so daß eine Durchseuchung mit „banalen" Infekten unvermeidbar war. Damit ergab sich auch ein Einblick in die Wirkung der verschiedenen Ernährung auf die Infektresistenz.

Alle Fg wurden in der Einstellperiode (Geburt — Gelbsuchtende) mit Frauenmilch ernährt, der in den ersten Tagen kleine Mengen 5%ige Traubenzuckerlösungen als Verdünnung zugesetzt wurden. Die Frauenmilch wurde roh und ohne Konservierungsmittel verfüttert und nur dann pasteurisiert, wenn sie den bakteriologischen Reinheitsanforderungen nicht genügte. Trinkschwache Fg wurden durch die Polyvinylchlorid-Dauersonde gefüttert. Mit der Ernährung wurde durchschnittlich beim Einsetzen der Hunger- und Durstsymptome, spätestens aber nach 36 Lebensstunden begonnen; die Fg wurden von den anfänglichen 8 Mahlzeiten (bei Fg unter 1300 g Geburtsgewicht 10—12) während der 2. Ernährungsperiode (Aufbauperiode) auf 6 umgesetzt. Alle Fg erhielten am 10. Lebenstag 1,5 mg Vitamin D_3 i.m.; bei solchen Fg, bei denen nach der Anamnese ein Verdacht auf eine perinatale Infektion bestand und bei allen in der Wohnung der Mutter geborenen Fg wurden vorbeugend antibiotisch wirksame Kombinationspräparate verabfolgt.

Über die relative Zusammensetzung der bisher bei unseren Fg verwendeten Nahrungen (einschließlich der 1. Untersuchung[5]) gibt die Tab. 1 einen Überblick. Damit unterscheidet sich die mit unverdünnter, evaporierter Kuhmilch (Doppelmilch) angereicherte Frauenmilch von allen anderen Milchmischungen dadurch, daß der Anteil des Fettes dem der Frauenmilch entspricht. Gleichzeitig bleibt die Korrelation der Hauptnährstoffe im wesentlichen unverändert.

Tabelle 1. *Der prozentuale Anteil an Fett, Eiweiß und Kohlenhydraten am Gesamtbrennwert von 8 gebräuchlichen Milchmischungen, verglichen mit Frauenmilch. Die Reihenfolge ist nach dem prozentualen Anteil des Fettes am Gesamtbrennwert der Nahrung geordnet. (Gesamtbrennwert = 100.)*

	Frauenmilch	Frauenmilch mit einem 10 %-Zusatz von unverd. evap. Milch (Doppelmilch)	Evap. Milch, unverd. u. ohne Zusätze	Humana	Frauenmilch mit einem 20 %-Zusatz von Buttermilch mit 2 % Mehl und 5 % Zucker	$^4/_5$-Milch aus evap. Milch mit 4 % Zucker	$^3/_5$-Citronensäure-Milch mit 2 % Mehl und 5 % Zucker	Aletetrühnahrung	Buttermilch (Eledon) mit 2% Mehl und 5% Zucker
Fett	51	50	50	46	44	39	31	28	18
Kohlenhydrat .	42	41	29	45	47	46	57	57	64
Eiweiß	7	9	21	9	9	15	12	15	18
Zusammen . .	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Absoluter Brennwert pro 100 cm³ Milch	69	76	142	67	71	76	67	82	72

In 3 Untersuchungen wurden die Ernährungserfolge 1. von ungesäuerter $^4/_5$-Milch aus evaporierter Kuhmilch mit 4% Zucker, 2. einer Frauenmilch mit einem durchschnittlich 20%igen Buttermilchzusatz (Eledon) und 3. einer mit unverdünnter, evaporierter Milch (Doppelmilch) angereicherten Frauenmilch verglichen*. Die Höhe der Zusätze und die Gesamttrinkmenge richtete sich nach dem Verhalten der Fg, ihrem Alter und Reifegrad und nach der Gewichtskurve sowie auch nach dem Milchangebot der Mutter bzw. der Frauenmilchsammelstelle; sie wurden also nicht starr festgelegt. Die Trinkmengen schwankten bei allen Ernährungsarten etwa gleichmäßig. Unser Vorgehen bei der Anreicherung der Frauenmilch mit Doppelmilch (zur Unterscheidung von Zwiemilch so bezeichnet) kann am besten der Abb. 1 entnommen werden.

Alle Fg wurden zunächst unabhängig ihrer Zuordnung zu einer bestimmten Versuchsgruppe mit nativer bzw. traubenzucker-teeverdünnter Frauenmilch er-

* Wir danken der Firma Glücksklee, Hamburg, dafür, daß sie uns Versuchsmengen zur Verfügung stellte.

nährt. Je nach Verhalten und Reifegrad erfolgte dann alternierend nach dem Zeitpunkt des Eintreffens der Fg auf die Station die Zulage bzw. das Umsetzen. In Gruppe 3 erhielten die Fg erst kleinere Mengen Doppelmilch (5—20 g/Tag), die im Verlauf der folgenden Wochen auf 8—12% Gesamttrinkmenge gesteigert wurden;

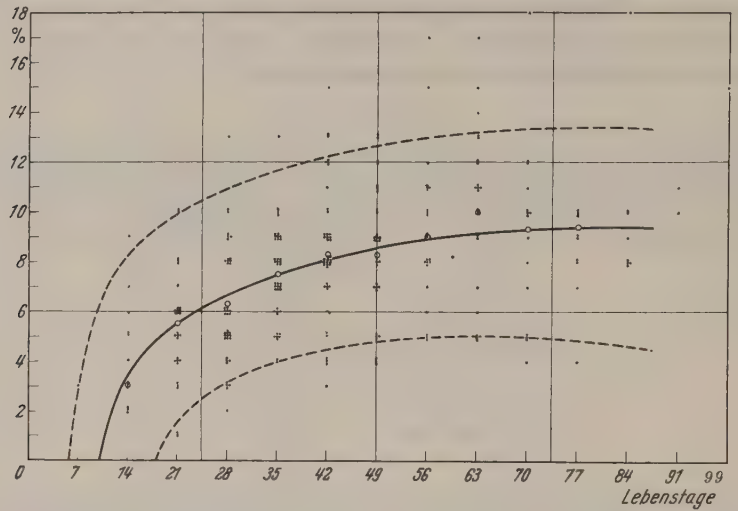


Abb. 1. Die Art der Anreicherung der rohen Frauenmilch mit verdünnter, ungesüßter evaporierter Milch (Doppelmilch). Anteil der Doppelmilchzulage in Prozent/Tag gefütterte Gesamtmilchmenge. Mittelwerte/Lebenswoche. Zentralwerte (Mittelwerte)[9]: Kreise mit stark durchgezogener Linie. Grenzwerte (t_5 und t_{95})[9]: Gestrichelt. Innerhalb der Grenzwertlinien befinden sich $^9/_{10}$ der beobachteten Werte.

es war nur selten erforderlich, über 12% hinauszugehen. In Gruppe 2 erfolgte in gleicher Weise ein im Mittel bis 20% ansteigender Buttermilchzusatz (Eledon) während Gruppe 1 allmählich auf $^4/_5$ Milch + 4% Zucker aus ungesüßter, evaporierter und ungesäuerter Milch umgesetzt wurde.

Ergebnisse.

Zur Auswertung von Ernährungsversuchen bei Säuglingen hat Jochims[26,27] den Vorschlag gemacht, Dekaden zu bilden und das Gedeihen der Prüflinge in den einzelnen Dekaden zu vergleichen. Auf diese Weise sollte der Zeitfaktor eine bessere Berücksichtigung finden. Das Verfahren eignet sich vor allem für eine Vielzahl kurzfristiger Ernährungsversuche. Bei langfristigen Untersuchungen, wie sie bei unseren über mehrere Monate beobachteten Fg vorliegen, erscheint es uns vorteilhafter die Gewichtskurven nicht in Dekaden zu unterteilen, sondern alle 112 Gewichtskurven mitzuteilen. Die übrigen Kennzeichen des Gedeihens sind — soweit sie klinisch und zahlenmäßig faßbar sind — in Tabellen und Kurven dargestellt. Eine Übersicht über die Zusammensetzung der Versuchsreihen, ihre Dauer, die Geburtsgewichte usw. gibt die Tabelle 2.

Die Gruppen waren annähernd gleich zusammengesetzt; die Versuchsdauer wechselte; sie war in Gruppe 3 (Tabelle 1) im Durchschnitt kürzer als in Gruppe 1 und 2, was zum größten Teil durch das raschere Gedeihen der Mehrzahl der Fg in Gruppe 3 bedingt war. Aus dem gleichen Grund hatte die Gruppe 3 auch die kürzeste Gesamtbehandlungsdauer (Krankenhausaufenthalt). Die Gewichtskurven von 31 Fg, die zunächst mit nativer Frauenmilch ernährt und dann auf $^4/_5$-Milch (40 g evaporierte Milch + 60 g Wasser + 4% Zucker) umgesetzt wurden, ergeben, daß die Mehrzahl zufriedenstellend und in einem etwa der Milchzuckereiweißmilch (Aletefrühnahrung) entsprechendem Maße[5] zugenommen hat. Bei einem Teil der Kinder erfolgte aber keine stetige Zunahme, was besonders in der Zeit nach dem 60. Lebenstag deutlich wird.

In der Gruppe der 31 Fg, die zunächst mit nativer Frauenmilch ernährt wurden und dann mit Beginn der Aufbauperiode einen langsam auf ca. 20% ansteigenden Buttermilchzusatz erhielten (Eledon + 2% Mehl + 5% Zucker) waren die Gewichtszunah-

Tabelle 2. *Übersicht über die Zusammensetzung der Versuchsreihen.*

Gruppe	Nahrung in der Aufbauperiode	Zahl der Früh-geborenen	Knaben	Mädchen	Geburtsgewicht in g*	Versuchsdauer Tage/Kind*	Mittlere Zunahme pro Tag* in g	Zeitpunkt der ersten Zufütterung*	Umsetzung beendet am Lebenstag*	Gesamte Behandlungsdauer Kind Tage*	Gestorben
1	$^4/_5$ evap. Milch	31	16	15	1710 (2210—1210)	53 (88—18)	20,8 (29,8—11,8)	10 (35—7)	34 (42—26)	98 (132—54)	1
2	$^4/_5$ Frauenmilch + $^1/_5$ Buttermilch	31	11	20	1700 (2300—1100)	52 (81—23)	23,6 (32,6—14,6)	21 (33—9)	—	68 (103—33)	4
3	Frauenmilch + unverdünnte, evaporierte Milch (Doppelmilch)	50	20	30	1740 (2300—1180)	38 (70—6)	I. 23 (30,3—15,7) II. 34 (41,9—26,1)	20 (29—11)	—	62 (91—33)	1

* In Klammern die Grenzwerte t_{95} bis t_5. Innerhalb dieses Bereiches liegen $^9/_{10}$ aller beobachteten Werte. Die mittlere Streuung des Mittelwertes beträgt $\frac{t_{95}-t_5}{2}$

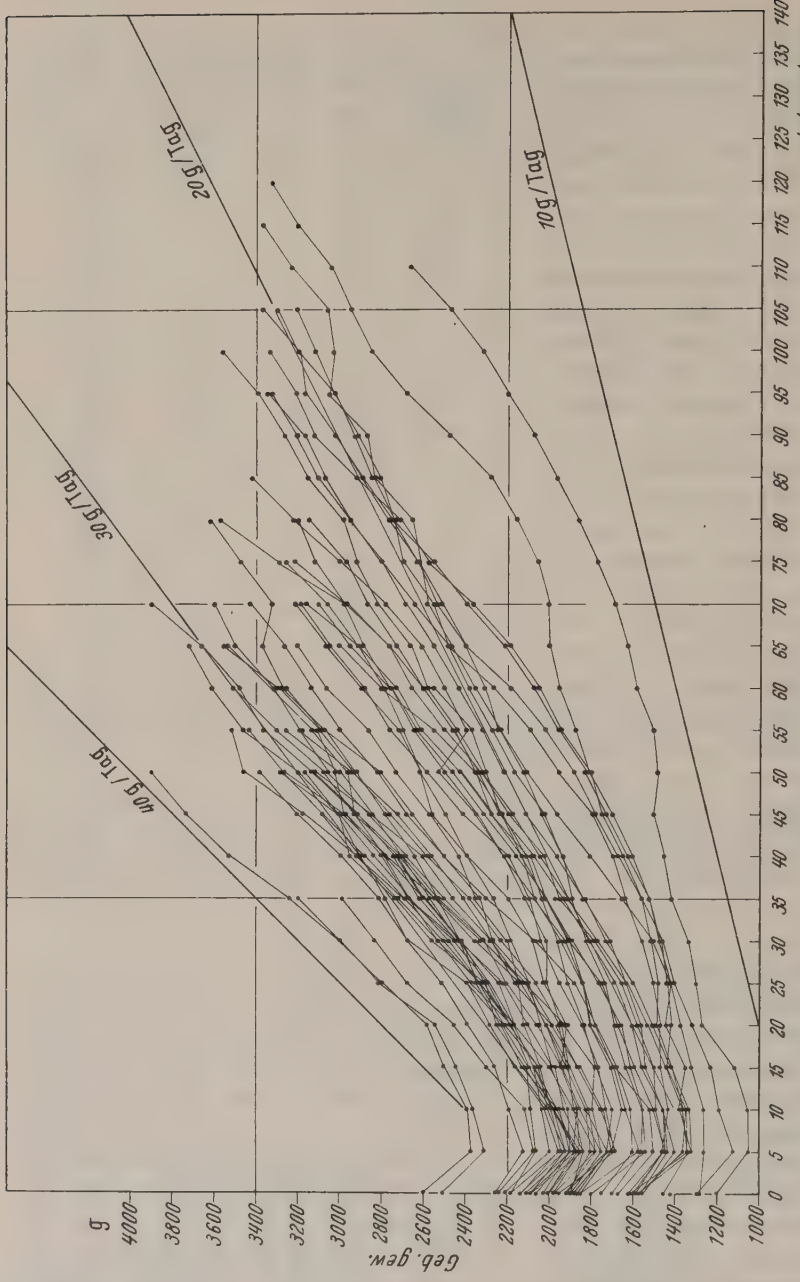


Abb. 2. Die Gewichtskurven von 50 Fg. die mit Frauenmilch und nachfolgendem Zusatz von unverdünnter, ungesüßter, evaporierter Büchsenmilch (Doppelmilch) ernährt wurden (Gruppe 3 der Tabelle 2). Ordinate: Gewicht absolut in Gramm. Abszisse: Alter in Lebenstagen. *P* plasmacelluläre, interstitielle Pneumonie. · gestorben.

men stetiger und es ließ sich lediglich bei einem kleineren Teil ein Knick der Gewichtskurven im 3. Lebensmonat feststellen. Der Gesamteindruck

der übereinander gezeichneten Kurvenbilder war deutlich ruhiger als in der ersten Gruppe (Gruppe 1 der Tabelle 2)*.

Die Gewichtskurven der 50 fett- und eiweißreichsten ernährten Fg sind in Abb. 2 eingezeichnet.

Die Gewichtskurven dieser 50 Fg unterscheiden sich von den vorangehenden vor allem dadurch, daß 2 Kollektive sichtbar werden. Das eine etwas größere Kollektiv entspricht annähernd der Gruppe 2 (Tabelle 2)

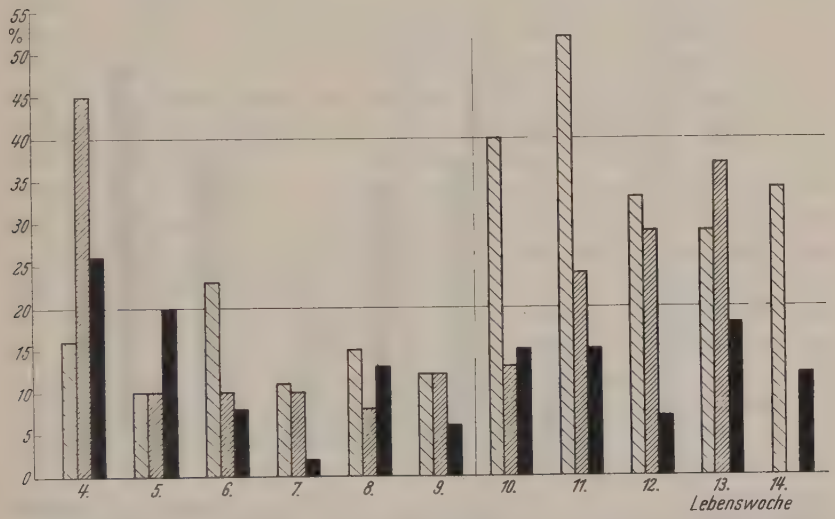


Abb. 3. Anteil der Fg mit täglichen Gewichtszunahmen unter 15 g (Nichtgedeihen). Helle Schraffierung = evapor. $^4/_5$-Milch (Gruppe 1). Dunkle Schraffierung = $^4/_5$ Frauenmilch + $^1/_5$ Buttermilch (Gruppe 2). Schwarz = Frauenmilch + Zusatz unverdünnter, evaporierter Milch (Doppelmilch) (Gruppe 3).

und das zweite Kollektiv ist durch die außerordentlich steilen Gewichtsanstiege (im Mittel 34±7,9 g pro Tag) gekennzeichnet.

Zur Kennzeichnung des Ernährungs*erfolges* wurde für jeden Wochenabschnitt und jede der 3 Ernährungsarten der Anteil der Kinder zusammengestellt, deren Zunahme sich an der unteren Grenze des Gedeihens (15 g/Tag) hielt (Abb. 3).

Danach sind die mit Frauenmilch und Doppelmilchzusatz (s. Abb. 3) ernährten Fg offensichtlich am besten gediehen, während die Gruppe 1 (evaporierte $^4/_5$-Milch) den größten Anteil nicht so gut gedeihender Kinder stellte. Zwischen diesen beiden Gruppen befinden sich die mit $^4/_5$ Frauenmilch + Buttermilch ernährten Frühgeborenen (Gruppe 2 der Tabelle 1). Von der 10. Lebenswoche ab wird der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 besonders deutlich: ein Teil der Fg der Gruppe 1

* Die Gewichtskurven der Fg aus der Gruppe 1 und 2 (Tab. 2) werden aus Raumgründen nicht graphisch mitgeteilt.

begann um die Mitte des 3. Lebensmonats schlechter zu trinken und unruhiger zu werden (keine Tachypnoe!); ihre Stuhlfrequenz lag höher als bei den Gruppen 2 und 3, ohne daß von einer Ernährungsstörung oder einer Infektion der Atemwege gesprochen werden konnte. Im Gegensatz dazu zeigten die mit Frauenmilch und Doppelmilchzusatz ernährten

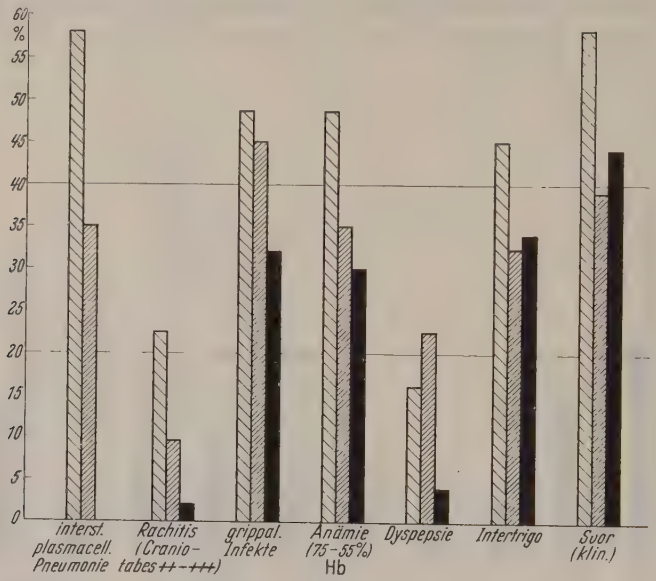


Abb. 4. Komplikationen und Gedeihstörungen bei 112 mit 3 verschiedenen Nahrungen ernährten Frühgeborenen. Darstellung der prozentualen Häufigkeit. Zeichenerklärung wie in Abb. 3.

Frühgeborenen rasches und ungestörtes Gedeihen. Mit einer Zusammenstellung der Häufigkeit der wesentlichen Gedeihstörungen kann dies weiterhin belegt werden (s. Abb. 4).

Am ausgeprägtesten sind die Unterschiede bei der plasmacellulären, interstitiellen Pneumonie, bei der Craniotabes (nur sichere Rachitisfälle[29], den grippalen Infekten (einschließlich der Otitiden) und der Dyspepsie. Gegenüber 18 an interstitieller, plasmacellulärer Pneumonie erkrankten Kindern (10 davon schwer und sehr schwer, 1 Todesfall) = 58% in der Gruppe 1 (s. Tabelle 1) wurden in der 2. Gruppe 11 (9 davon schwer und sehr schwer, 4 Todesfälle) befallen. Dagegen blieben alle Kinder der 3. Gruppe frei von dieser Erkrankung. Auch die Craniotabeshäufigkeit nimmt von Gruppe 1 bis 3 deutlich ab (23—10—2%). Weniger auffällig, aber doch nachweisbar sind die Unterschiede bei grippalen Infekten, Anämien und Dyspepsien. Bemerkenswert ist die Feststellung, daß unter der fett- und eiweißreichen Ernährung der Gruppe 3 die Dyspepsien seltener waren, als in den übrigen Gruppen. Bei diesen

Dyspepsien handelte es sich zudem in der überwiegenden Mehrzahl um leichte Formen, die nur zu einem kleinen Teil eine besondere diätetische oder (selten) antibiotische Behandlung erforderten. Intertrigo und Soor sind nur in der Gruppe 1 häufiger als in Gruppe 2 und 3.

Besprechung der Ergebnisse.

Zunächst geht aus den Ernährungsversuchen erneut die Überlegenheit der nativen Frauenmilch über die Kuhmilch hervor und bestätigt damit die Meinung der Mehrzahl aller Untersucher[2,6,7,8,12,13,21,34,35,45]. Immerhin ist der Ernährungserfolg der $^4/_5$-Milch noch zufriedenstellend und erreicht den Grad, wie wir ihn z. B. bei der Milchzucker-Eiweißmilch (Aletefrühnahrung) beobachteten[5]. Für die Fälle in denen keinerlei Muttermilch zur Verfügung steht, wird man also die jüngsten Erfahrungen bestätigen[1,3,14,20,23,37,38,43,44] und die evaporierte Milch auch für die Frühgeborenenernährung an Stelle der teureren „humanisierten" Trockenmilchen als alleinige Nahrung empfehlen dürfen. Trotzdem kann aber nicht von einer optimalen Ernährung gesprochen werden (ebensowenig wie bei anderen, „adaptierten" Kuhmilchen): der eindeutig beste Ernährungserfolg fand sich bei den Fg, die mit nativer, roher Frauenmilch und einem Zusatz von 8—12% unverdünnter, ungesüßter, homogenisierter und evaporierter Milch ernährt worden waren. Ganz besonders deutlich war das bei den Fg mit Geburtsgewichten über 1600 g, die bei dieser Ernährung mit angereicherter Frauenmilch ihren Wachstumsrückstand außerordentlich rasch aufholten. Die Ursachen für das z. T. verblüffend rasche und vollwertige Gedeihen bei dieser Ernährung sind sicher sehr komplexer Natur.

Vergleicht man zunächst die Reihenfolge der ausreichenden, guten und optimalen Ernährungserfolge in dieser und der vorangehenden Untersuchung[5] mit der nach dem Anteil der Fette am Gesamtbrennwert der Milch gestaffelten Rangordnung (s. Abb. 1), so ergibt sich, daß die Nahrungen mit dem höchsten Fettanteil den besten und die Nahrungen mit dem niedrigsten Fettanteil den schlechtesten Dauerernährungserfolg bewirken (s. a. [5]). Wenn hierin auch kaum der einzige Grund für das bessere Gedeihen liegt, so darf doch nach allem, was wir heute über die Fette und ihre die Eutrophie fördernde Wirkung wissen[10,13,30,31] an einen Zusammenhang zwischen dem Milchfettgehalt und der Eutrophie der Frühgeborenen gedacht werden. Zu Beginn der Versuche war die Frage offen, ob man Frühgeborenen überhaupt eine so fettreiche Nahrung zumuten dürfe. Die Versuche haben aber bewiesen, daß Fg das Fett unter bestimmten Voraussetzungen nicht nur ausgezeichnet vertragen, sondern eine Eutrophie erreichen, die wir bei Anwendung fettärmerer Nahrungen noch nie gesehen haben. Statt blaß, oft pastös und schlaff sind die Fg bei dieser Ernährung lebhaft, rosig

und prall, sie haben eine straffe Haut, gutes Fettpolster und kräftige Muskulatur. Damit finden sich die Untersuchungen von Flori[11] und Söderhjelm[41] über die gute Fettretention und -resorption der Fg bestätigt. Eine andauernde Fettintoleranz der Fg, wie sie zuerst von Rubner u. Langstein[40] aus Untersuchungen an 2 Fg und später in mehreren Arbeiten von Gordon und seinen Mitarbeitern[15,19] angenommen wurde besteht im allgemeinen nicht. Auch Holt jr. hat seinen früheren Standpunkt über die Fettintoleranz der Fg (1935)[25] korrigiert und lehnt heute die entfettete Frauenmilch als Fg-Nahrung ab[36]. Unseres Erachtens finden viele Differenzen in den Anschauungen über die Fettverträglichkeit bei Fg eine Erklärung darin, daß man weniger auf den Fettstoffwechsel als werdende Funktion achtete. Ylppö[45] betont deshalb mit Recht, daß wohl in den ersten Tagen oder Wochen der Fettstoffwechsel noch nicht völig eingespielt sei, daß aber sehr bald die Fettverträglichkeit ansteigt. Nach unseren Erfahrungen fällt dieser Anstieg etwa mit dem Ende der Gelbsucht zusammen. Man muß daher scheiden zwischen der Periode der ersten Lebenstage (bzw. -wochen) und der nachfolgenden Periode der zunehmenden Übung der Stoffwechselleistung und damit auch der Fettverträglichkeit. In dieser 2. als Aufbauperiode bezeichneten Periode, die sich meist an das Ende der Gelbsucht anschließt, benötigt das Fg neben anderem auch mehr Fett. Dieses Fett läßt sich nicht „isodynamisch" durch Kohlenhydrate oder Eiweiß ersetzen. Bisher wurde versucht, den erhöhten Nahrungsbedarf der Aufbauperiode vorwiegend im Hinblick auf den Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel zu decken. Angefangen von der Buttermilch s. b. [45], deren ursprünglicher Fettgehalt als unzureichend empfunden und daher im Handelspräparat nahezu verdreifacht wurde, über Caseinhydrolysate[39] bis zur Retroplacentarserum-Einbrenne[28] und zu Aminosäurepräparaten[22,24] finden sich zahlreiche Vorschläge für die Fg-Ernährung, mit denen ein besseres Gedeihen der Fg erreicht werden sollte. Bis auf den Buttermilchzusatz ist aber die überwiegende Zahl dieser Zusätze wieder verlassen worden, weil es eben nicht zu einer dauerhaften Eutrophie kam, Scheinansatz beobachtet wurde[37] sowie Stoffwechselstörungen und Eiweißüberlastungen auftraten[4,32,42].

Wir zogen ferner in Betracht, daß die Erkrankung an interstitieller, plasmacellulärer Pneumonie, außer auf eine Infektion, auf einen verschleierten dystrophen, durch unzureichende Ernährung geschaffenen Zustand zurückzuführen ist. Das ermutigte uns noch stärker, den Versuch mit einer fettangereicherten Frauenmilch zu wagen.

Zustatten kam uns dabei, daß genügend native Frauenmilch mit voll funktionstüchtiger Lipase zur Verfügung stand und es möglich war, eine gleichmäßig zusammengesetzte, homogenisierte und konzentrierte Milch in Form der evaporierten Büchsenmilch zu verwenden. Diese Milch

kann ohne Anrühren, Verdünnen, Kochen oder sonstige Bearbeitung *unmittelbar* aus der Dose der Frauenmilch zugesetzt werden. Dieser Umstand gestattet unter nur geringer Veränderung der Fett-Kohlenhydratrelation der Frauenmilch, mehr Fett und Eiweiß in leicht verdaulicher Form zuzuführen. Durch diese Anreicherung wird der Brennwert der Frauenmilch auf 76 Cal (Mittel) erhöht.

Nicht ohne weiteres erklärbar ist, warum auch das (homogenisierte) Kuhmilchfett in Verbindung mit Frauenmilch die Eutrophie fördert, da das Kuhmilchfett eine schlechtere Verdaulichkeit als das Frauenmilchfett besitzen soll[10, 41]. Man darf annehmen, daß die ungeschädigte Frauenmilch-Lipase der rohen Frauenmilch zugleich die Lipolyse des zugesetzten Kuhmilchfettes begünstigt, um so mehr als das zugesetzte Fett annähernd auf die Teilchengröße des Frauenmilchfettes homogenisiert, d. h. verkleinert wurde. Bei Verwendung von erhitzter Frauenmilch und damit zerstörter Lipase sind die klinischen Erfolge zwar zufriedenstellend, sie reichen aber nicht an die mit roher Frauenmilch erzielten heran.

Auf das Fehlen von plasmacellulärer, interstitieller Pneumonie bei den mit fett-eiweißangereicherter Frauenmilch ernährten Fg und auf die geringen Zahlen von Craniotabes und Dyspepsie wurde bereits kurz hingewiesen. Diese Tatsache scheint uns geeignet, die Bedeutung einer hochcalorischen und fettreichen Ernährung, wie sie die Doppelmilchanreicherung der Frauenmilch darstellt, zu unterstreichen: trotz hoher Durchseuchung mit den verschiedensten Keimen und mit Soor (s. Abb. 4), wie sie bei unserem Untersuchsgut unvermeidlich war, sind nur die fettärmer ernährten Fg erkrankt*.

Zweifellos sind neben dem hohen Fettgehalt noch andere Faktoren, wie der erhöhte Eiweißgehalt, die Fett-Kohlenhydrat-Eiweißrelation, der hohe Brennwert, die Elektrolytkonzentration und in geringerem Umfange auch die protrahierte Zufuhr kleinster Vitamin D_3-Mengen an dem ausgezeichneten Ernährungserfolg beteiligt, wenngleich ihr Anteil wohl hinter dem der Fettanreicherung zurückstehen mag.

Die Frage nach einer optimalen Ernährung frühgeborener Kinder ist immer von vielen Bedingungen abhängig. Wenn keine Frauenmilch zur Verfügung steht, so kann die evaporierte (Kuh-)Milch dasselbe leisten wie die hochentwickelten Trocken-(Kuh-)Milchen. Sie besitzt den Vorzug, rascher als alle Pulvermilchen gebrauchsfertig und billiger zu sein und ohne 2. Kohlenhydrat eine ähnliche Verdaulichkeit aufzuweisen, wie die bisherigen Milchmischungen[43]. Steht aber Frauenmilch zur Ver-

* Die bessere Resistenz der mit Doppelmilch angereicherter Frauenmilch ernährten Fg machte sich auch in einem starken, anhaltenden Rückgang an Späterkrankungen nach der Krankenhausentlassung bemerkbar. Obwohl der zahlenmäßige Beleg noch aussteht, möchten wir doch diesen Rückgang zum größeren Teil auf die verbesserte Ernährung beziehen.

fügung, so muß das Bestreben vorzüglich darauf gerichtet sein, sie roh zu verfüttern (z. B. durch Einrichtung einer Tiefkühlkette[10] und die serologische, bakteriologische und röntgenologische Kontrolle der Spenderinnen). Mit dem Beginn der Aufbauperiode (etwa mit dem Schwinden der Gelbsucht zusammenfallend) muß der erhöhte Nahrungsbedarf berücksichtigt werden. Besser als durch die bisherigen Zusätze geschieht dies durch eine langsam von 2 bis auf 8—12% ansteigende Anreicherung der rohen Frauenmilch mit unverdünnter, evaporierter Dosenmilch. Nach den vergleichenden Untersuchungen führt diese Anreicherung mit Eiweiß *und Fett* zu auffällig gutem und schnellem Gedeihen der Fg.

Zusammenfassung.

Angeregt durch das besonders gute Gedeihen einer Gruppe fettreich ernährter Frühgeborener wurden Ernährungsversuche an 112 Frühgeborenen unter 2300 g Geburtsgewicht mit 3 verschieden fettreichen Milchen bzw. Zusätzen zur Frauenmilch in einem Zeitraum von 18 Monaten durchgeführt. Als die beste Ernährungsform der Aufbauperiode (beginnend mit dem Ende der Gelbsucht) zeigte sich rohe Frauenmilch mit einem je nach Reifegrad und Alter individuell von 2 bis auf 8—12% ansteigenden Zusatz von unverdünnter, ungesüßter, evaporierter Dosenmilch. Diese Anreicherung der rohen Frauenmilch wird an Stelle der bisher verwendeten Zusätze bei der Ernährung frühgeborener Kinder befürwortet.

Literatur.

[1] Abelson, S. M.: J. Pediatr. (Am.) **37**, 711 (1950). — [2] Adam, A.: Ärztl. Mitt. **39**, 339 (1954). — [3] Adams, F. H.: J. Pediatr. (Am.) **33**, 23 (1948). — [4] Barnet, H. L., and J. Vesterdal: J. Pediatr. (Am.) **42**, 99 (1953). — [5] Büscher, L., u. J. Gleiss: Mschr. Kinderheilk. **101**, 357 (1953). — [6] Catel, W., u. M. Walltuch: Mschr. Kinderheilk. **40**, 354 (1928). — [7] Catel, W.: Mschr. Kinderheilk. **81**, 334 (1939/40). — [8] Crosse, Mary V.: Arch. Dis. Childh. **29**, 178 (1954). — [9] Daeves, K., u. A. Beckel: Großzahlforschung und Häufigkeitsanalyse. Weinheim-Berlin: Verlag Chemie, 1948. — [10] Droese, W.: Ann. paediatr. (Basel) **178**, 121 (1952). — [11] Flori, A. G.: Rev. Clin. Pediatr. **39**, 617 (1941). — [12] Ford, F.: Lancet **1949**, 987. — [13] Freudenberg, E.: Die Frauenmilchlipase. Basel: S. Karger 1953. — [14] Gonce, J. E., and W. D. Lewis: Amer. J. Dis. Childr. **80**, 274 (1950). — [15] Gordon, H. H., S. Z. Levine, M. A. Weathy and E. Maples: Amer. J. Dis. Childr. **54**, 1030 (1937). — [16] Gordon, H. H., S. Z. Levine, E. Maples, F. Deamer and H. McNamara: Amer. J. Dis. Childr. **59**, 1185 (1940). — [17] Gordon, H. H., and H. McNamara: Amer. J. Dis. Childr. **62** 328 (1941). — [18] Gordon, H. H., S. Z. Levine and H. McNamara: Amer. J. Dis. Childr. **73**, 442 (1947). — [19] Gordon, H. H.: Amer. J. Dis. Childr. **73**, 713 (1941). — [20] Gruber, S., A. Litvak, H. Rascoff and R. Norton: J. Pediatr. (Am.) **35**, 70 (1949). — [21] Gyllenswärd, C.: Acta Soc. Med. Upsaliensis **58**, 285 (1953). — [22] Haas, J.: Ann. paediatr. (Basel) **171**, 103 (1948). — [23] Hardy, J. B., and E. O. Goldstein: J. Pediatr. (Am.) **38**, 154 (1951). — [24] Henkel, H.: Z. Kinderheilk. **67**, 221 (1949). — [25] Holt jr., L. E., H. C. Tidwell, C. N. Kirk, O. M. Cross and S. Neale: J. Pediatr. (Am.) **6**, 427 (1935). — [26] Jochims, J.: Z. Kinderheilk. **73**, 595 (1953). — [27] Jochims, J.,

C. Sager u. D. Ebel: Z. Kinderheilk. **72**, 321 (1953). — [28] Joppich, G.: Mschr. Kinderheilk. **97**, 174 (1949). — [29] Jung, W.: Mschr. Kinderheilk. **102**, 224 (1954). — [30] Klinke, K., u. G. König: Arch. Kinderheilk. **139**, 80 (1950). — [31] Lang, K., u. O. F. Ranke: Stoffwechsel und Ernährung. Berlin: Springer 1950. — [32] Lämmerzahl, R.: Med. Diss. Düsseldorf, **1953**. — [33] Liebe, S., u. U. Eckholt: Kinderärztl. Prax. Sonderh. **1953**. — [34] Mankopf, H., u. L. Ladstätter: Wiss. Zschr. Univ. Greifswald, II. Mathemat.- naturwiss. Reihe. Nr. **5**, 353 (1952/53). — [35] Minkowski, A., u. B. Auvert: Presse méd. **1953**, 653. — [36] Morales, S., A. W. Chung, I. M. Lewis, A. Messina and L. E. Holt jr.: Pediatrics (N. Y.) **6**, 86 (1950). — [37] Paffrath, H., u. J. Massart: Z. Kinderheilk. **54**, 343 (1933). — [38] Peres, E.: Münch. med. Wschr. **1954**, 920. — [39] Plückthun, H., u. K. Schreier: Kinderärztl. Prax. **18**, 508 (1950). — [40] Rubner, M., u. L. Langstein: Arch. Anat. usw. **39**, (1915). — [41] Söderhjelm, L.: Acta paediatr. (Stockh.) **41**, 207 (1952). — [42] Souchon, F., u. G. Grunau: Arch. Kinderheilk. **144**, 143 (1952). — [43] Stickler, G. B., u. L. E. Harris: Dtsch. med. Wschr. **1954**, 923. — [44] Wichert, K. H.: Mschr. Kinderheilk. **102**, 295 (1954). — [45] Ylppö, A.: in: Fanconi-Wallgren. Lehrbuch d. Pädiatrie 3. Aufl. Basel: Benno Schwabe, 1954.

Priv.-Doz. Dr. Jörn Gleiss, Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 138—147 (1955).

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. K. Klinke).

Beiträge zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart.

VIII. Mitteilung.

Die Entwicklung der Wärmeregulation von Frühgeborenen im Vergleich zu Neugeborenen.

Von

Jörn Gleiss und Horst-Günther Weber.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Dezember 1954).

Im Gegensatz zu Neugeborenen können Frühgeborene ihre Korntemperatur zunächst nicht gegen die Umwelttemperaturen regulieren. Bei Frühgeborenen (Fg) kommt es erst allmählich zu einer Stabilisierung der Wärmeregulation. Die Entwicklung dieser Funktion soll im folgenden unter den gegenwärtig gebräuchlichen Pflegebedingungen bei Fg und Neugeborenen (Ng) untersucht werden.

Methodik und Untersuchungsgut. Bei 14 reifen Ng und 14 unreifen FG wurden die Haut- und Kerntemperaturen gemessen; Medikamente zur Beeinflussung der Thermoregulation wurden nicht gegeben. Gemessen wurde mit einem elektrischen Thermometer,* das vor und nach den Untersuchungen geeicht wurde. Innerhalb des gebräuchlichen Meßbereiches konnte niemals eine Abweichung von der Eichkurve gefunden werden. Die Hautfühler hatten eine punktförmige Auflagefläche und eine sehr geringe Masse (kleiner als Stahlstecknadelkopf). Das Volumen des Rectalfühlers betrug ca. 3 mm³. Die Hauttemperaturen wurden nur an solchen Stellen gemessen, die ohne Auspacken des Kindes jederzeit leicht zugängig waren. Dies waren die Stirnmitte (Sm), die Schläfe über der pulsierenden A. temporalis rechts und links (T), beide Handrücken (rHr, lHr) und beide Handflächen (rHp, lHp).

Vorgang der Messung. 1. Fühler Nr. 2 wurde in die Jäckchen-Umschlagfalte des Kindes derart eingelegt, daß er stets oben lag, d. h. bei Rückenlage des Kindes steckte der Fühler etwa über dem epigastrischen Winkel, und bei Seitenlage befand sich der Fühler etwa in Höhe des unteren Rippenbogens der nicht aufliegenden Seite. Die mit diesem Fühler gemessene Bettemperatur sollte nicht von einer der beiden seitlich liegenden Wärmflaschen unmittelbar beeinflußt werden. Der Handgriff dauerte nur wenige Sekunden, so daß dabei kaum Wärme verloren ging.

2. Mit Fühler Nr. 1 wurden die Hauttemperaturen in der Reihenfolge Sm, T beidseitig, rHr, rHp, lHr und lHp bestimmt. Anschließend wurde nach dem Um-

* Thermo-Rapid (Hersteller: Netheler u. Hinz G.m.b.H., Hamburg 20, Falkenried 74).

stöpseln mit Fühler Nr. 2 die Bettemperatur ermittelt. Danach wurden beide Fühler entfernt.

3. Das Kind wurde nur soweit ausgepackt, daß Beine und Dammregion kurzfristig bloßlagen. Der Rectalfühler wurde eingeführt und das Kind sofort wieder zugedeckt. (Zeit von Auspacken bis Messung: ca. 20—25 sec; eine Beeinflussung der Rectaltemperatur durch den Meßvorgang war deshalb kaum zu erwarten).

Die Messungen wurden 3mal täglich vorgenommen. Sie mußten sich zwangsläufig nach dem Arbeitsrhythmus der Station richten. Die Meßzeiten lagen zwischen 9 und 10, 14 und 15 sowie 17.30 und 18.30 Uhr. Auf der Neugeborenen-Abteilung fand die erste Messung zwischen 9.30 und 10.30 statt.

Tabelle 1. *Maße der thermoelektrisch untersuchten Frühgeborenen.*

G = Geschlecht; GG = Geburtsgewicht; A = 1., E = letzter Tag der Messung; L = Körperlänge; K = Kopf-, Br = Brustumfang; EZ = eineiiger Zwilling.

Nr.	Name	G	GG	A	E	L	K	Br	Bemerkungen
1	H. N.	m	1200	29	80	37	27,5	24	
2	M. R.	w	1300	18	64	43,5	29	26	Zw. I (Zw. II gest.)
3	J. ----	m	1120	1	2	wegen Unterkülg. nicht gem.			gestorb. am 2. Tag
4	W. N.	m	1460	2	8	39	28	24	gestorb. am 8. Tag
5	B. C.	w	2070	3	40	44	31	26	
6	G. S.	w	1590	3	33	41	29,5	25	EZ I
7	H. S.	w	1690	3	33	41,5	30	25,5	EZ II
8	I. K.	w	1300	24	49	40	27	24	
9	A. R.	m	1750	10	35	43	28,5	26	
10	L. B.	w	1200	1	2	37	27	25	gestorb. am 2. Tag
11	B.-M. K.	w	1450	2	2	39	28	24	gestorb. am 2. Tag
12	E. F.	w	2000	1	26	47	30,5	27,5	
13	Ha. P.	w	1800	1	27	43	29,5	26,5	EZ I
14	He. P.	w	1560	1	27	41	29	24,5	EZ II

Die Raumtemperaturen wurden mit stationären Thermographen bzw. Quecksilber-Thermometern bestimmt und die relative Luftfeuchte wurde mit Hydrographen (Lambrecht-Göttingen) gemessen. — Im Neugeborenen-Saal der Frauenklinik konnten Luftfeuchte und Raumtemperatur nicht bestimmt werden.

Die *Wärmepflege* der Fg unterschied sich wesentlich von der der Ng: die jüngsten und kleinsten Fg kamen sofort in die wärmste Boxe, in der Temperaturen zwischen 26 und 28°C herrschten. Jedes Kind war mit einem leichten Leinenhemdchen, einem Jäckchen und 2 Windeln bekleidet. Rechts und links neben dem Kind lag je eine, in eine Windel eingewickelte Wärmflasche (Ton); der Kopf des Kindes ruhte auf einem flachen Kissen; zugedeckt wurde es mit einem Daunenkissen und 2 Wolldecken. Das Fg blieb den ganzen Tag über im Bettchen liegen und wurde nur morgens zum Waschen bzw. Baden für ca. 10 min herausgenommen; gefüttert und gewindelt wurden die Fg im Bettchen. Die Wärmflaschen wurden bei den jüngsten Fg durchschnittlich alle 2 Std erneuert.

Aus der ersten, überwarmen Boxe wurden die Fg langsam durch mehrere Boxen in eine Raumtemperatur zwischen 20 und 22°C ausgeschleußt. Die in dieser Arbeit untersuchten Fg befanden sich alle in der wärmsten bzw. den beiden folgenden, etwas kühleren Boxen. Die Kinder erhielten anfangs 8, später 6 Mahlzeiten/Tag.

Die *Neugeborenen* benötigten keine zusätzliche *Wärmepflege*:* sie schufen sich die Temperatur ihrer Umgebung (= Bettemperatur) selbst.

Bekleidet waren sie wie die Fg. Im Gegensatz zu den Fg verbrachten die Ng 5mal 1½—2 Std/Tag außerhalb des Bettchens; sie lagen während dieser Zeit meist ohne Deckbett auf einem großen Tischwagen und wurden zum Anlegen zu ihren Müttern gefahren. Danach wurden sie wieder „eingesammelt", trockengelegt und

Tabelle 2. *Maße der thermoelektrisch untersuchten Neugeborenen.* (Zeichenerklärung wie bei Tabelle 1).

Nr.	Name	G	GG	A	E	L	Bemerkungen
F 15	D.	m	2650	p. p.	8	48	untermaßig
F 16	Pü.	w	2640	p. p.	19	48	Forceps, untermaßig
F 17	K.	w	3480	p. p.	8	53	
F 18	A.	w	3640	p. p.	7	53	
F 19	S.	m	3430	p. p.	8	52	
F 20	J.	m	4100	p. p.	9	53	
F 21	Pö.	m	3080	p. p.	9	51	Forceps
F 22	Sch.	m	3260	p. p.	9	50	
F 23	Ha.	m	3470	p. p.	8	53	
F 24	F.	w	3020	p. p.	9	—	
F 26	N.	m	4100	p. p.	8	54	
F 27	M.	m	4050	p. p.	8	53	
F 28	Hü.	m	3900	p. p.	8	55	
F 29	Ho.	m	3160	p. p.	8	52	

in ihre erkalteten Bettchen zurückgebracht. Dabei gingen erhebliche Wärmemengen verloren, ohne daß Wärmeregulationsstörungen bemerkbar wurden: ihre Kurven verliefen trotz dieser exogenen Wärmeverluste ruhiger als die der Fg**.

Die Auswahl der Kinder erfolgte willkürlich. Eine Zusammenstellung des gesamten Untersuchungsgutes findet sich in den Tabellen 1 und 2.

Ergebnisse.

Alle Frühgeborenen waren zu Beginn der Messungen thermolabil; bei manchen zeigte der Temperaturablauf einen poikilothermen Charakter. Bett-, Raum- und Rectaltemperaturen verliefen gleichsinnig. Mit zunehmendem Alter spielte sich die Thermoregulation langsam ein: die Bettemperaturen hingen dann nicht mehr unmittelbar von der Raumtemperatur ab und die Rectaltemperatur nahm einen von der Bettemperatur unabhängigen Verlauf. Das erste Zeichen einer selbständigen Thermoregulation bestand darin, daß ein Abfall der Bettemperatur

* Wir danken Herrn Prof. Dr. Schmidt-Elmendorf für die Erlaubnis, die Neugeborenen in der Frauenklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf messen zu dürfen.

** Eine besondere Therapie der Neugeborenen mit Nebennierenrinden-Hormon zur „Stabilisierung der Körpertemperaturen"[8] ist deshalb nicht erforderlich.

keine Senkung der Rectaltemperatur mehr bewirkte. Das zweite Zeichen bestand darin, daß die Rectaltemperatur nicht mehr gleichsinnig auf ein Ansteigen der Bettemperatur reagierte*. Diese Beobachtung wurde bei allen Fg gemacht, jedoch setzte die eigene Thermoregulation bei jedem Kind zu einem anderen Zeitpunkt ein. Abhängigkeiten vom Geburtsgewicht, Verhalten des Körpergewichts oder von anderen Kenn zeichen konnten nicht gesichert werden. Lediglich war allgemein eine Zunahme der Thermostabilität mit zunehmendem Lebensalter festzustellen.

Ng stellten sich nach dem initialen Temperaturabfall und -wiederanstieg rasch auf ein gleichmäßiges Temperaturniveau ein. Die Hauttemperaturen des Schädels verhielten sich bei Fg und Ng gleichsinnig zur Rectaltemperatur; die Handtemperaturen hingen bei jungen Fg deutlich von der Raumtemperatur ab. Das Verhalten der Handtemperaturen ließ deshalb keine Schlüsse auf die

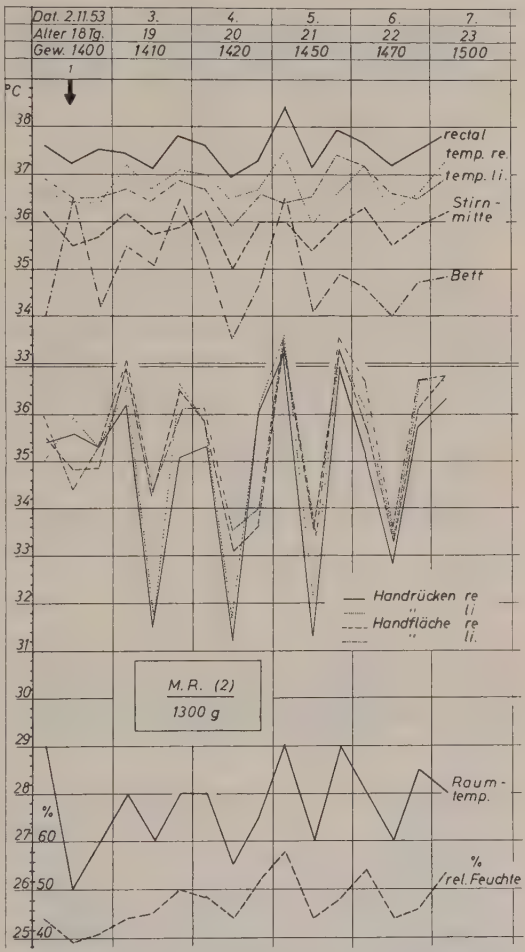


Abb. 1. Die Thermoregulation eines Frühgeborenen (1 Kurvenblatt). Bei der Marke 1 lag die Bettemperatur beachtlich hoch: die Wärmflaschen waren kurz vor der Messung erneuert worden. Während des 1. Meßtages war die Raumtemperatur um 3° C gesunken, weshalb auch die Körpertemperaturen abfielen. In diesem Fall lag die rel. Luftfeuchte sehr niedrig; inzwischen wurde die Luftbefeuchtung verbessert (jetzige Werte zw. 50 und 80%).

* Mögliche Deutung: Zuerst entwickelt sich die chemische Wärmeregulation, um einer Auskühlung wirksam begegnen zu können; erst dann entwickelt sich die volle Wärmeregulationsfunktion, die das Kind auch vor *Über*wärmung zu schützen vermag.

thermoregulatorische Funktion zu, zumal sie beeinflußt wurden von der Lage der Hände auf oder unter der Decke, im Jackenärmel oder (bei Fg) auf einer Wärmflasche.

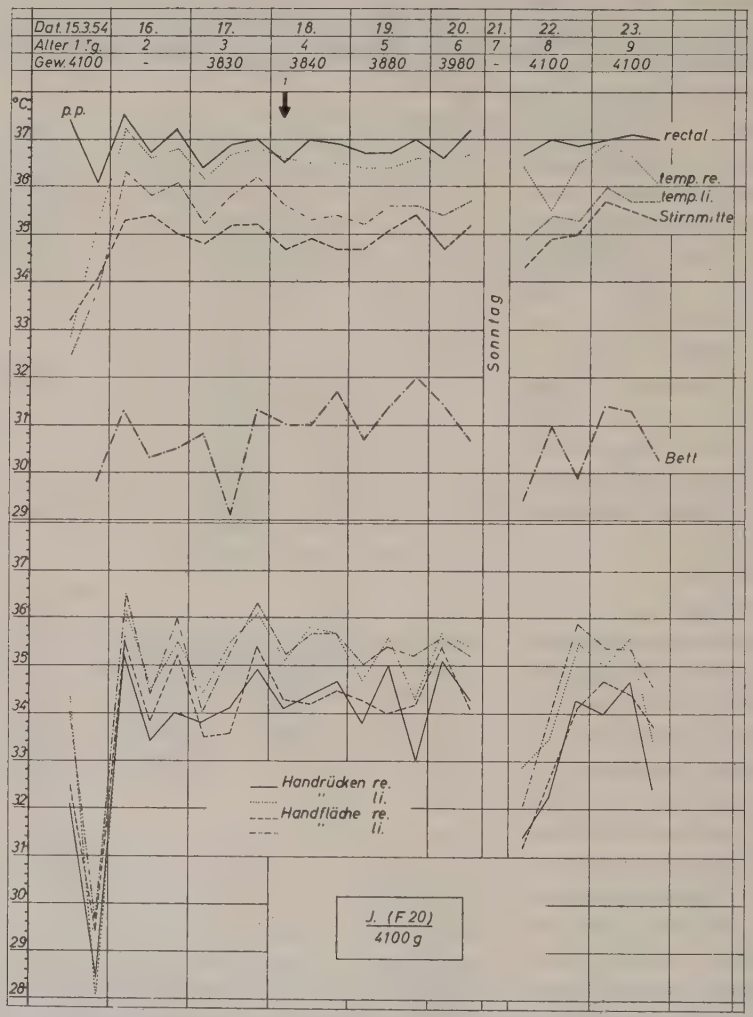


Abb. 2. Die Thermoregulation eines Neugeborenen (1 Kurvenblatt). Bei Marke 1 überstieg die rechte Temporal-Temperatur die Rectaltemperatur um $^1/_{10}$°C: das Kind lag auf der rechten Seite.

Eine ausführliche Mitteilung aller Meßwerte findet sich bei WEBER[26], weshalb als Beispiel für die Thermolabilität der Fg bzw. die rasche Regulationsfähigkeit der Ng je ein Kurvenblatt mitgeteilt wird (Abb. 1 und 2).

Aus dem gesamten Ergebnis soll hier auf zwei Punkte näher eingegangen werden: die Entwicklung der Wärmeregulation in den ersten

4 Lebenswochen und der Vergleich der Bett- und Rectaltemperaturen zwischen Früh- und Neugeborenen (s. Abb. 3). In dieser Darstellung wurden die Rectaltemperaturen der ersten 4 Lebenswochen (487 Rectalmeßwerte) gesondert nach Lebenswochen eingetragen und ihr Verhalten mit den beobachteten Bettemperaturen verglichen, so daß also endogene

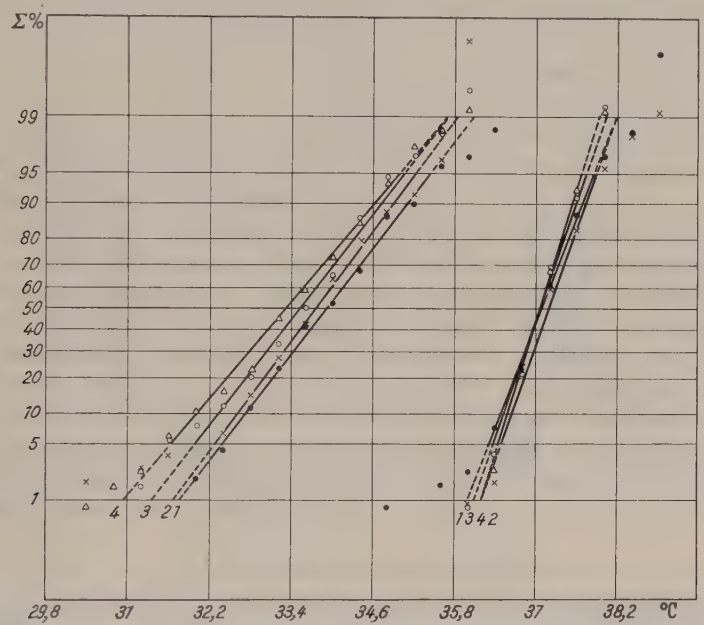


Abb. 3. Das Verhalten der Rectal- und der entsprechenden Bettemperaturen von 13 Frühgeborenen in den ersten 4 Lebenswochen. Rechte Gruppe: Rectaltemperaturen. Linke Gruppe: Bettemperaturen.

und exogene Wärmebildung und ihre Korrelation zueinander in einer Abbildung zusammengefaßt sind.

Alle Werte sind in ein Wahrscheinlichkeitsnetz eingetragen, dessen Abszisse numerisch und dessen Ordinate nach dem Gauß'schen Integral geteilt ist (n. BECKEL[4]). Auf der Abszisse wurden die Temperaturen in Klassen zu je 0,4°C und auf der Ordinate deren Summenhäufigkeitsprozente eingetragen. Letztere wurden dadurch erhalten, daß die in jede Temperaturklasse fallende Anzahl der Einzelwerte in Prozent zur Gesamtzahl der Meßwerte berechnet und summiert wurden[4]. Der Vorteil dieser Darstellung liegt darin, daß man den Zentralwert (= Normal- oder Mittelwert) bei g50, die Streuung der Einzelwerte und die des ganzen Kollektivs sofort ermitteln kann (T90 umfaßt eine Spanne von g5—95).

Aus Abb. 3 lassen sich folgende Werte für das Verhalten der Rectaltemperaturen und ihre Entwicklung im ersten Lebensmonat entnehmen (Abb. 3, rechte Gruppe):

1. Lebenswoche: Die Wahrscheinlichkeitsgerade hat gegenüber denen der folgenden 3 Wochen die stärkste Neigung: die Rectalwerte streuen

also in der ersten Lebenswoche am weitesten: von 36,3—37,9°C bei einem Zentralwert von 37,1°C. In der folgenden Lebenswoche findet sich ein Zentralwert von 37,2°C und für die 3. und 4. Lebenswoche ein Zentralwert von 37,1°C. Dabei nimmt die Streuung von der 1. bis 4. Lebenswoche um $\pm {}^{2}/_{10}$°C ab ($\pm$ 0,8 bis $\pm$ 0,6°C).

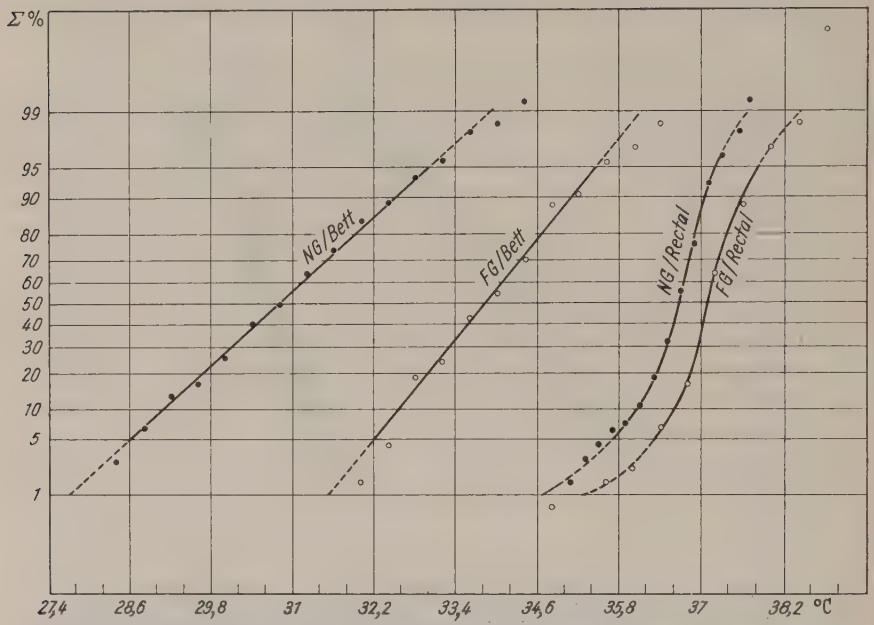


Abb. 4. Das Verhalten der Rectal- und entsprechenden Bettemperaturen von Früh- und Neugeborenen in den ersten 9 Lebenstagen. Frühgeborene: ○ Neugeborene: ● Wahrscheinlichkeitsnetz s. Abb. 3 und Text.

Vergleicht man nun damit die Entwicklung der korrespondierenden Umwelt(Bett)temperaturen, so findet sich eine größere Streuung ($\pm$ 1,5; 1,5; 1,7 und 1,7°C). Der Zentralwert der 1. Lebenswoche liegt bei 33,9°C und der jeder folgenden Woche um etwa 0,2°C niedriger; während die mittlere Umgebungstemperatur von Woche zu Woche absinkt, bleibt die mittlere Kerntemperatur unverändert. Gleichzeitig damit stabilisieren sich trotz zunehmender Schwankungen der Umgebungstemperaturen die Kerntemperaturen auch in den Randabschnitten der Variationskurve. Mit anderen Worten: die Rectaltemperatur wird von den Fg mit zunehmendem Alter mehr und mehr konstant gehalten. Der Ablauf dieser Entwicklung läßt sich bei einem Vergleich zwischen Fg und Ng sichtbar machen (s. Abb. 4).

In Abb. 4 sind die Kern- und Umgebungs(bett)temperaturen von Früh- und Neugeborenen nebeneinander als Wahrscheinlichkeitsgeraden eingezeichnet.

Die Verteilung der Rectalmeßwerte im Wahrscheinlichkeitsnetz ergibt für Früh- und Neugeborene eine S-förmige Kurve; beide Kurven verlaufen bemerkenswert parallel. Innerhalb des Hauptkollektivs (g15—85) liegen die Rectaltemperaturen der Fg ständig um rund 0,5°C höher als die der Ng. Die Verteilung der Umgebungs(bett)temperaturen läßt für Neu- und Frühgeborene sichere Wahrscheinlichkeitsgeraden (symmetrische Gauß-Kurven) erkennen, die aber nicht parallel verlaufen. Außerdem liegen sie in einem größeren Abstand voneinander als die Rectaltemperaturen: die Differenz der Bettemperaturen beträgt 3°C (30,8±2,2 bei Ng und 33,8±1,6 bei Fg) und die Differenz der Rectaltemperaturen (Hauptkollektiv) nur 0,5°C (36,6 ± 0,4 bei Ng und 37,1±0,4°C bei Fg, bezogen auf T70).

Fg benötigen und erhalten also eine wesentlich höhere Umgebungstemperatur, um eine nur um 0,5°C höhere Rectaltemperatur als die Ng halten zu können. Gleichzeitig wird aber deutlich, daß den Verteilungen der Rectaltemperaturen eine sehr ähnliche mathematische Funktion zugrunde liegt. Daraus ist der Schluß möglich, daß Frühgeborene ihre Kerntemperaturen nach dem *gleichen* oder zumindest sehr ähnlichen Prinzip regulieren wie Neugeborene unter der einen Voraussetzung, daß den Fg höhere Umgebungstemperaturen geboten werden. Diese Feststellung wird mit Vorsicht und mit dem Hinweis auf das kleine Untersuchungsmaterial getroffen.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Rectaltemperatur (Kerntemperatur) ist das Produkt eines komplizierten Wärmeregulationsmechanismus [1, 2, 3, 7, 10, 11, 12, 22, 25]. (Besonders verwiesen sei auf die Untersuchungen von Ipsen[12], Bock[1] und W. R. Hess[10, 11]). Dieser Wärmeregulationsmechanismus ist bei Ng voll entwickelt und funktionfähig. Auch beim vorzeitig Geborenen liegt der Funktionsplan bereits vor, aber die beteiligten Organsysteme (Fettpolster, Capillarnetz, Hirnstamm etc.) sind noch unzureichend entwickelt, so daß vor allem eine mangelhafte Isolierung gegen die Umwelt resultiert. Wird die dadurch bedingte erhöhte Wärmeabgabe durch die exogene Erwärmung der Umgebung verhindert, so verringert sich das Wärmegefälle zwischen Haut und Umwelt und die Verteilung der gemessenen Kerntemperaturen verhält sich bereits in den ersten 9 Lebenstagen wie die der Ng gleichen Extrauterinalters (s. Abb. 4).

Die Wärmepflege, wie sie den Kindern auf der Fg-Station der Kinderklinik zukommt, hat dieses Ziel erreicht und teilweise überschritten, wie die höheren Kerntemperaturen bei Fg gegenüber Ng zeigen (Abb. 4). Eine vermutlich bessere Anpassung der Umwelttemperaturen an eine allmähliche „Erlernung" der Wärmeregulation der Fg wird (statt in einer überstürzten Überwärmung) in Raum- und Bettemperaturen

gesehen, die etwas niedriger (um ca. 2°C) liegen. Jedenfalls sollten sie so reguliert werden, daß die Kerntemperaturen frühgeborener Kinder nicht über 37°C und nicht unter 36,5°C liegen. Mann[14] hält sogar eine Kerntemperatur von 36°C für noch günstiger und wendet sich ebenfalls gegen die zu schnelle Erwärmung unterkühlt eingelieferter Fg, weil dadurch Cynose und Hypoxämie begünstigt werden (s. a. [23]). Diese Überlegungen führten zur medikamentösen Stoffwechselsenkung[13], wobei die Temperaturen im Lauf einer Woche von 33°C auf 36°C gesteigert wurden. Andere versuchten die Rectaltemperaturen dadurch auf 35,5°C zu halten, daß sie die Inkubator-Temperaturen auf 30—32°C einstellten[19]. Die Ergebnisse waren nicht überzeugend. Offenbar begünstigen *zu* niedrige Kerntemperaturen die endogenen Wärmeverluste und erschöpfen die chemische Wärmeproduktion[5, 15, 16, 20, 21]: es kommt zum „Ausbrennen" der Kinder[9].

Weder die Unterkühlung noch die Überwärmung sind einer physiologischen Entwicklung der Wärmeregulation bei Fg angepaßt. Nur eine behutsame und nicht schematisierte Warm-*haltung* im Sinne Peipers[18] erfüllt diese Forderung.

Zusammenfassung.

Die Entwicklung der Wärmeregulation wurde mit thermoelektrischen Messungen bei Früh- und Neugeborenen unter den gegenwärtig üblichen Pflegebedingungen untersucht. 14 Frühgeborene mit Geburtsgewichten von 1120—2070 g waren gegenüber 14 Neugeborenen thermolabil und z. T. poikilotherm. Im Gegensatz dazu waren Neugeborene nach einem kurzdauernden, initialen Temperaturabfall fähig, gleichmäßige Kerntemperaturen trotz beträchtlicher exogen bedingter Wärmeverluste zu halten.

Aus den Normalverteilungen der Kern(Rectal)temperaturen bei Früh- und Neugeborenen und aus ihrem nahezu gleichsinnigen Verlauf wird vermutet, daß Frühgeborene ihre Kerntemperaturen nach dem gleichen oder zumindest sehr ähnlichen Prinzip regulieren wie Neugeborene, wenn ihnen höhere Umgebungstemperaturen geboten werden. Danach wäre nicht so sehr die zentrale als vielmehr die periphere Komponente des Wärmeregulationssystems bei Fg als unzureichend zu bezeichnen.

Bei der Wärmezufuhr mit Wärmflaschen kam es bei einem Teil der Frühgeborenen zur Überwärmung, wodurch Störungen des Stoffwechsels und der aktiven Wärmeregulation auftreten können; eine exogene oder medikamentöse Unterkühlung frühgeborener Kinder kann ebenfalls zu einer Schädigung führen. Deshalb wird für die Warmhaltung Frühgeborener vorgeschlagen, die unreifen Kinder langsam zu erwärmen und bis zur Ausreifung der aktiven Wärmeregulation auf Rectaltemperaturen zwischen 36,5 und 37,0°C zu halten unter entsprechender Senkung der Bett- und Raumtemperaturen.

Literatur.

[1] Bock, D.: Akademie d. Wissensch. und der Literatur, Abhandlg. d. math.-naturw. Klasse. Nr. 11, Mainz 1953. — [2] Brock, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt, Bd. II. Berlin 1934. — [3] Brück, K., u. H. Hensel: Pflügers Arch. **257,** 70 (1953). — [4] Daeves, K., u. A. Beckel: Großzahlforschung und Häufigkeitsanalyse. Weinheim u. Berlin: Verlag Chemie 1948. — [5] Day, R., J. Curtis and M. Kelly: Amer. J. Dis. Childr. **65,** 376 (1943). — [6] Eckstein, A., u. H. Paffrath: Z. Kinderheilk. **46,** 305 (1928). — [7] Eichna, L. W., A. R. Berger, B. Rader and W. H. Becker: J. Clin. Invest. **30,** 353 (1951). — [8] Erbslöh, J., u. F. Siebert: Z. Geburtsh. **133,** 172 (1950). — [9] Gleiss, J.: Z. Kinderheilk. **73,** 146 (1953). — [10] Hess, W. R.: Die funktionelle Organisation des Vegetativen Nervensystems. Basel: B. Schwabe & Co. 1948. — [11] Helvet. physiol. Acta, Suppl. VI (1950). — [12] Ipsen, J.: Hauttemperaturen. Kopenhagen: Levin & Munksgaard, und Leipzig: Thieme 1936. — [13] Lacomme, M., H. Laborit, Th. Boreau et J. David: Gynéc. et Obstétr. **4,** 643 (1952). — [14] Mann, T. P.: Proc. Roy. Soc. Med. **46,** 883 (1953). — [15] Marfan, A. B.: Traité de l'allaitment, 3e édition. Paris 1920. — [16] Mordhorst, H.: Mschr. Kinderheilk. **55,** 174 (1933). — [17] Peiper, A.: Mschr. Kinderheilk. **81,** 321 (1939/40). — [18] Unreife und Lebensschwäche. Leipzig: Thieme 1937. — [19] Pierret, R., A. Breton et G. Levebvre: Arch. franc. Pédiatr. **10,** 749 (1953). Ref. in Zbl. Kinderheilk. **47,** 259 (1954). — [20] Rommel, O.: Frühgeburt und Lebensschwäche. Hb. Kinderheilk. (Pfaundler-Schloßmann), 2. Aufl., Bd. I, 1910. — [21] Schadow, H.: Jb. Kinderheilk. **136,** 1 (1932). — [22] Scheurer, O.: Erg. inn. Med. **59,** 753 (1940). — [23] Smith, C. A.: The Physiology of the Newborn Infant. 2nd edit., 2nd print. Springfield/Ill., USA: Charles C. Thomas 1953. — [24] Talbot, F. B.: Amer. J. Dis. Childr. **42,** 965 (1931). — [25] Vakar, N. A.: Pédiatrie **7,** 17 (1940). — [26] Weber, H.-G.: Dissertation Düsseldorf 1954.

Privatdozent Dr. Jörn Gleiss, Düsseldorf, Moorenstraße 5,
Kinderklinik der Medizinischen Akademie.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 148—166 (1955).

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Justus-Liebig-Hochschule Gießen (Direktor: Prof. Dr. Boening) und der Kinderklinik der Justus-Liebig-Hochschule Gießen (Direktor: Prof. Dr. Hungerland).

Elektrencephalographische Befunde bei subduralen Ergüssen im Säuglings- und Kleinkindesalter.

(Diagnostische und epikritische Untersuchungen*.)

Von

A. Grützner und Fr. Koch.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Dezember 1954.)

Subdurale Ergüsse als Komplikation eitriger Meningitiden im Säuglingsalter — besonders der Pneumokokken- und Influenzameningitis — haben in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung gewonnen, da sie auf Grund der durch Sulfonamide und Antibiotica erreichten höheren Überlebensquote häufiger beobachtet wurden (McKay und Mitarbeiter, Smith und Mitarbeiter, Koch). Aus dieser häufigeren Beobachtung ergab sich eine wichtige Feststellung: Untersuchungsmethoden, die früher für ausreichend galten, können heute nicht mehr als zuverlässig angesehen werden. Dies gilt vor allem für die *Fontanellenpunktion* (FP.), die beim Säugling als sicherste Methode zum Nachweis bzw. Ausschluß eines solchen Ergusses betrachtet wurde.

Wiederholt konnten wir (Koch) nachweisen, daß trotz negativen Ergebnisses der FP. ein subduraler Erguß vorlag. Meist handelte es sich dabei um einen abgekapselten Erguß, der unter dem Stirnbein lag und die große Fontanelle nicht erreichte; in einem anderen Fall erwies sich die Dura als so verdickt, daß man mit der normalen Knopfkanüle den subduralen Raum nicht erreichte. Erst durch die *Probetrepanation* über dem Stirnbein war in diesen Fällen ein Subduralguß nachweisbar. Hinweis auf die Notwendigkeit dieses chirurgischen Eingriffes waren: mangelndes Allgemeingedeihen, Rückgang geistiger Fähigkeiten (Lachen, Greifen, Fixieren), gelegentliches Erbrechen bzw. ein erhöhter Eiweißwert im Liquor lange nach Abklingen der Meningitis. Alle diese hinweisenden Symptome sind aber nicht beweisend für einen subduralen Erguß; man könnte sie unschwer auch als anders bedingte Meningitisfolgen deuten. Der Entschluß zum operativen Eingriff wird also sehr oft von der Operationsfreudigkeit des einzelnen Untersuchers bzw. von seiner Operationsmöglichkeit abhängen.

Die in der Diagnostik subduraler Ergüsse bei Erwachsenen gebräuchlichen Methoden der *Pneumencephalographie* und *Arteriographie* sind bei Säuglingen und

* Herrn Professor Dr. H. Boening zum 60. Geburtstag gewidmet.

Kleinkindern bisher kaum angewandt worden; vor der Pneumencephalographie solcher Fälle wird von manchen Autoren (Ingraham u. Matson) sogar ausdrücklich gewarnt — eine Warnung, der wir selbst beipflichten können.

Wir haben deshalb nach Wegen gesucht, unsere Diagnostik zu verbessern und die Vermutungs-Diagnose eines subduralen Ergusses zu sichern, um so eine klare Indikation zum chirurgischen Eingriff zu erhalten. In einer früheren Arbeit (Koch u. Schneider) haben wir schon auf die Natriumfluorescein-Ausscheidung in die vordere Augenkammer als eine vielleicht mögliche Methode hingewiesen. Wegen zahlreicher Voraussetzungen kommt dieser Untersuchungsmethode vorläufig keine größere Bedeutung für die Diagnostik zu.

Auf Grund der Erfahrung in der Diagnostik subduraler Ergüsse bei Erwachsenen mit Hilfe der Elektrencephalographie haben wir seit 3 Jahren alle unsere Kinder mit subduralen Ergüssen elektrencephalographisch untersucht. Es interessierte uns vor allem, ob man durch diese *nicht eingreifende Untersuchung* auch im Säuglings- und Kleinkindesalter solche Ergüsse diagnostizieren bzw. ihre Ausdehnung und ihr Ausmaß bestimmen könne. Es lag nahe, daß wir in diesem Zusammenhang auch noch ein anderes Problem zu klären versuchten, die Frage nämlich, ob das EEG imstande sei, über den klinischen Befund hinaus eine objektive Beurteilung der Therapie zu ermöglichen. Wir fragen also:

1. Welchen Wert hat das EEG für die Diagnose eines subduralen Ergusses im Säuglings- und Kleinkindesalter?

2. Welche Bedeutung hat das EEG im Rahmen einer epikritischen Beurteilung subduraler Ergüsse?

Ehe wir auf Methodik und Einzelheiten unserer Ergebnisse eingehen, soll zunächst auf die vorliegende Literatur hingewiesen werden.

Über EEG-Befunde bei subduralen Ergüssen Erwachsener liegen seit den ersten grundlegenden Untersuchungen von Walter (1940) und Jasper und Mitarbeitern (1940) vor allem in der anglo-amerikanischen Literatur zahlreiche Arbeiten vor (Glaser u. Sjaardema, Marsh und Mitarbeiter, Sullivan und Mitarbeiter, Smith, Gurdjian und Mitarbeiter, Rodin und Mitarbeiter u. a.). Aus der deutschen Literatur sei besonders auf die Arbeit von Gerlach u. Steinmann hingewiesen. Sie alle bestätigen mit wenigen Ausnahmen (Levy und Mitarbeiter) die Brauchbarkeit der Hirnstromableitung für die Diagnostik subduraler Ergüsse, allerdings mit der Einschränkung, daß das EEG *keine für subdurale Ergüsse spezifischen Befunde* zu geben imstande sei. Über EEG-Befunde bei subduralen Ergüssen im Säuglings- und Kleinkindesalter liegen hingegen, soweit wir die Literatur übersehen, im *deutschen Schrifttum bisher keine Arbeiten* vor. In der ausländischen Literatur findet sich neben Einzelbefunden bei Erwachsenen *und* Kindern (Rodin und Mitarbeiter, Friedländer und Mitarbeiter) nur eine einzige Arbeit von Marinacci und Mitarbeitern, die sich speziell mit EEG-Befunden bei subduralen Ergüssen im Kindesalter beschäftigt. Levy und Mitarbeiter schlossen bei ihren Untersuchungen sogar absichtlich alle Fälle aus, die Kinder unter 10 Jahren betrafen.

Aus diesem Grunde halten wir uns für berechtigt, über unsere eigenen Beobachtungen zu berichten.

Wir untersuchten 29 Kinder mit insgesamt 56 EEG-Ableitungen. Das Alter der Kinder schwankte zwischen wenigen Lebensmonaten und 3 Jahren. 23 Kinder konnten in der akuten Erkrankungsphase untersucht und für die diagnostische Beurteilung verwertet werden. Sie standen sämtlich im ersten Lebensjahr; keines war älter als 11 Monate. 12 Kinder konnten mehrfach im weiteren Verlauf elektrencephalographisch untersucht werden, diese Befunde standen somit für die epikritische Verwertung zur Verfügung. Zu diesen vor und nach der Behandlung elektrencephalographisch untersuchten 12 Kindern kommen noch 7 weitere hinzu, von denen wir nur über *ein* EEG verfügen, das mehr oder weniger lange nach der Behandlung abgeleitet wurde. Wir können also zur Beantwortung der beiden eingangs gestellten Fragen für die erste Gruppe 23 und für die zweite Gruppe die Befunde von 19 Kindern verwerten. Es muß allerdings betont werden, daß die zweite Gruppe deshalb nicht einheitlich ist, weil einige Kinder, bei denen bereits vor längerer Zeit die Behandlung abgeschlossen worden war, erst im Zuge einer klinischen Kontrolluntersuchung auch elektrencephalographisch untersucht werden konnten. An der Art unserer Patienten und an äußeren Umständen lag es, daß die Kontrollableitungen teils nur wenige Wochen, zum Teil erst mehrere Monate und in einem Fall sogar erst 1½ Jahre nach Abschluß der Behandlung durchgeführt werden konnten. Auf Grund dieser Inhomogenität unseres Materials ist die epikritische bzw. katamnestische Beurteilung schwierig, doch sind immerhin einige Rückschlüsse möglich.

24 männlichen standen 5 weibliche Individuen gegenüber, ein Geschlechtsverhältnis, welches bei subduralen Ergüssen dieser Altersklassen immer wieder anzutreffen ist. 8 Kinder wiesen einen einseitigen, 21 Kinder einen doppelseitigen Erguß auf. Die Diagnose wurde durch Fontanellenpunktion, Röntgenbild, Luftfüllung des durch Fontanellenpunktion entleerten Subduralraums, z. T. durch Schädeltrepanation bzw. Radikaloperation und teilweise auch autoptisch gesichert.

Methodik.

Alle Ableitungen wurden unter konstanten Bedingungen mit einem Sechsfach-Direktschreiber der Firma Schwarzer, Alfeld, angefertigt. Die Frequenzblende betrug 30 Hz, die Zeitkonstante 0,1. Die Eichung wurde so eingestellt, daß einer Amplitude von 8 mm eine Spannung von 50 μV entsprach. Abgeleitet wurde nach dem von Jung angegebenen Schema unipolar frontal, präzentral, parietal und occipital, alternierend gegen das linke und rechte Ohr sowie bipolar in Längsreihen unter Einbeziehung der Temporalregion. Die V2A-Stahlelektroden wurden mit einer Gummibandhaube am Kopf fixiert, die Verwendung von Klebeelektroden erwies sich als entbehrlich.

Der Papiervorschub wurde im allgemeinen mit 30 mm pro Sekunde konstant gehalten; bei nur geringen Seitenunterschieden oder unklaren Befunden hat sich uns aber für die visuelle Auswertung die vorübergehende Verlangsamung der Papierlaufgeschwindigkeit auf 20 bzw. 15 mm pro Sekunde bewährt, wodurch leichtere Seitendifferenzen deutlicher hervortreten. Da Narkotica und Sedativa das Hirnstrombild bekanntlich stark verändern, haben wir eine medikamentöse Beruhigung nur dann vorgenommen, wenn die motorische Unruhe des Kindes besonders groß war. Im übrigen versuchten wir stets abzuwarten, bis sich das Kind von selbst beruhigte. Durch diese Angleichung an die Untersuchungsbedingungen gestalteten sich die Ableitungen zwar häufig sehr zeitraubend, doch gewannen wir ein durch keinerlei Medikamente verändertes Kurvenbild. Die zur Ableitung notwendige Beruhigung der Kinder konnten wir übrigens in vielen Fällen dadurch fördern, daß wir kurz vor der Untersuchung eine Mahlzeit verabreichten. Häufig gelang es auf diese Weise, neben dem Wach-EEG auch den Übergang zum Schlafstadium und schließlich das Schlaf-EEG zu registrieren. Obwohl im frühen Säuglingsalter

(1. Trimenon) die Blockierung der Potentialschwankungen durch optische Reize ohne wesentliche Bedeutung ist (die Zwischen- und Deltawellen bleiben weitgehend unbeeinflußt), versuchten wir in allen Fällen, störende Lichtreize durch Abdunkelung unseres Untersuchungsraumes bzw. möglichst lichtdichte Abschattung der Augen auszuschalten. Die Kinder wurden zum Teil liegend, meist aber halb aufrecht von einer Schwester im Arm gehalten, abgeleitet. Schütz weist zwar bei Ableitung Neugeborener darauf hin, daß durch die halbaufrechte Haltung bei der Schwäche der orthostatischen Kreislaufregulation eine Fehlerquelle gegeben sei. Bei unseren etwas älteren Kindern hatten wir jedoch keine Bedenken gegen eine solche Lagerung. Änderungen des Hirnstrombildes waren bei mehrfachen Versuchen eines Lagewechsels nicht zu beobachten.

Zusammenfassend können wir zur Methodik nach unseren Erfahrungen feststellen, daß mit geschultem Personal und mit viel Geduld — dem wichtigsten Faktor! — die technischen Probleme der Ableitung von Säuglingen und Kleinkindern in jedem Falle zu meistern sind.

Um gänzlich unbeeinflußt zu sein, führte der elektrencephalographische Untersucher (Grützner) alle Ableitungen ohne vorherige Kenntnis der klinischen Verdachtsdiagnose durch und notierte zunächst in Stichworten den vorläufigen Befund. Erst für die exakte Analyse der Kurven zogen wir dann selbstverständlich alle klinischen Unterlagen heran.

Für die Auswertung wurden die bipolaren Registrierungen bevorzugt, weil diese wesentlich geringere Artefakte als die unipolaren Ableitungen aufweisen. Die Analysen setzen selbstverständlich die Kenntnis der besonderen Kriterien des kindlichen Hirnpotentialbildes voraus, wie sie von Smith, Hughes, Schütz und Mitarbeitern, Garsche u. a. ausgearbeitet worden sind. Es handelte sich bei unseren Kindern ja durchweg um Patienten mit einem noch unausgereiften Gehirn und entsprechend „unreifen" (Hughes) arrhythmischen Wellenbildern. Die Schwierigkeit der Interpretation lag einmal in der Notwendigkeit, den EEG-Befund nach den für das Alter gültigen *Durchschnitts*kriterien zu korrigieren (Jung), und ferner darin, daß diese Korrektur auch die starken *individuellen* Variationen der formalen bioelektrischen Kriterien in den verschiedenen Altersstufen berücksichtigen mußte. Eine Einordnung in ein verbindliches Schema ist auf Grund der ausgeprägten Variabilität kindlicher cerebraler Aktivität kaum möglich und wir fanden z. B. u. a. mehrmals, daß auch Säuglinge gelegentlich Alphawellen, d. h. Frequenzen produzieren, die normalerweise nur vom funktionell reifen Gehirn gebildet werden, wie dies auch schon von Garsche beschrieben worden ist.

Der Umstand, daß die bioelektrische Aktivität eine parallel zur funktionellen Hirnreifung verlaufende Entwicklung durchmacht, bedarf besonderer Beachtung bei Verlaufsuntersuchungen in längeren Intervallen. Die mit zunehmendem Alter physiologische Frequenzzunahme der elektrischen Aktivität muß hier stets kritisch bei der Beurteilung einer Besserung oder Rückbildung früherer pathologischer Befunde berücksichtigt werden.

Für die durchschnittliche („typische") Einordnung legten wir allen Auswertungen die Einteilung in Altersperioden zugrunde, wie sie von Garsche aufgestellt worden ist. Außerdem zogen wir in jedem Falle die von Gibbs u. Gibbs im ersten Band ihres Atlas für die verschiedenen Altersstufen angegebenen Kurvenbilder von Schlaf- und Wach-Elektrencephalogrammen bei.

Der Besprechung unserer Befunde seien zunächst kurz die hirnbioelektrischen Phänomene vorangestellt, welche von den erwähnten Autoren bei subduralen Hämatomen Erwachsener beschrieben wurden. Sie lassen sich in 2 Gruppen zusammenfassen:

1. Frequenzverlangsamung (Zwischen- oder Deltawellen) auf der betroffenen Seite oder unmittelbar — focal — über dem Erguß („silent area" i. S. von Walter)

2. Alpha- oder Grundrhythmusverminderung mit gleichzeitiger Amplitudenerniedrigung auf der Seite des Ergusses („silent area" i. S. von Jasper und Mitarbeiter).

Die von Friedlander vorgeschlagene weitere Aufgliederung in insgesamt 6 EEG-Veränderungstypen hat sich, soweit wir die Literatur übersehen, nicht allgemein durchsetzen können. Nach Jung finden sich häufig, insbesondere bei großen subduralen Hämatomen, in unipolarer Ableitung über mehreren benachbarten Abschnitten einer Hemisphäre gleichartige synchrone Deltawellen, bei bipolarer Reihenableitung dann aber, wegen des nur geringen Potentialabfalles, sehr flache Kurven.

Die lokalisatorischen Ergebnisse bei Erwachsenen sind recht befriedigend. So gelang z. B. Sullivan und Mitarbeitern in 75%, Friedlander bei 67%, Marsh in 6 von 9 Fällen und Rodin und Mitarbeitern in 70,2% ihrer Fälle durch die oben erwähnten Kriterien die richtige Seitenlokalisation.

Bei Kindern wurde bisher von Marinacci und Mitarbeitern und von Vigouroux ausschließlich eine „Suppression" der cerebralen Aktivität auf der Seite des Ergusses beschrieben, wobei der Terminus Supression eine Verminderung der Amplituden *und* der Ausprägung der Grundaktivität meint.

Von den 7 Fällen Marinaccis, deren Alter zwischen 2 und 18 Monaten lag (nur ein Kind war 4 Jahre alt), fanden sich 4mal fokale oder eine Hemisphäre betreffende Suppressionen, 3 Kinder zeigten diffuse Allgemeinveränderungen der cerebralen Aktivität. Vigouroux beschreibt einen 4 Monate alten Säugling mit einer Suppression der elektrischen Aktivität auf der Seite des stärkeren Ergusses. Im Gegensatz hierzu fanden Rodin und Mitarbeiter in ihrer Gruppe von 8 Kindern im Alter von 2 Monaten bis zu einem Jahr (insgesamt 5) und bei 3 Kindern zwischen 1 und 10 Jahren nur ein einziges Mal eine Suppression, bei allen anderen Fällen lediglich Frequenzverlangsamungen, die 3mal fokal und 1mal diffus in Form von Deltawellen auftraten.

Im übrigen stellen die zuletzt genannten Autoren fest, daß das EEG bei einseitigem Hämatom weniger brauchbare Ergebnisse gezeigt habe als bei den doppelseitigen. Garsche schließlich erwähnt, daß bei einseitigem subduralen Hämatom asymmetrische Allgemeinveränderungen beobachtet worden seien, deren Maximum über der erkrankten Seite liege, daß in 10% das Maximum der Veränderungen aber über der kontralateralen Hemisphäre gefunden werde.

Eigene Ergebnisse.

Bei der Besprechung der EEG-Befunde soll von den Ergebnissen bei einseitigen Ergüssen ausgegangen werden; hierauf sollen die Befunde bei doppelseitigen Ergüssen geschildert werden.

Wir sind uns bewußt, daß mit dem EEG keine artdiagnostische Differenzierung der zugrundeliegenden organischen Störungen möglich ist. Gerade deshalb scheint es uns von Bedeutung zu sein, daß sich bei 5 unserer Kinder der Erguß nicht im Anschluß an eine entzündliche Erkrankung der Hirnhäute bzw. des Gehirns entwickelte, sondern daß es sich um Fälle von sog. *Pachymeningosis haemorrhagica interna* handelte, bei denen jede entzündliche Erkrankung des Hirnes oder der Hirnhäute ausgeschlossen werden konnte. Die bei diesen Fällen festgestellten EEG-Veränderungen unterscheiden sich nicht von denen bei Ergüssen entzündlicher Genese. Für unsere Patienten wenigstens läßt dieser Umstand vermuten, daß dem Erguß selbst, welcher Genese er auch sei, und den durch ihn verursachten cerebralen Störungen für die EEG-Veränderungen die entscheidende Bedeutung zukommt.

Aus Raummangel ist es nicht möglich, ausführlich auf Anamnese, Klinik und EEG-Befund jedes unserer Kinder einzugehen; es kann nur im größeren Rahmen der Besprechung auf wichtige Einzelheiten entsprechender Fälle eingegangen werden.

Die in der folgenden Tabelle 1 verwendete Numerierung der Kinder entspricht der kasuistischen Aufstellung, nach der wir unsere Ergebnisse

Tabelle 1. *Elektrencephalographische Lokalisationsergebnisse.*

Fälle (Nummern)	Richtig		Falsch	ϕ Seite ϕ Lokal		Richtige Seite		
	Seite	Lokal		Allgemeinveränd.	normal	Verlangsamung	Amplit.-Verminderung	Amplit.-Erhöhung
7 einseitige Ergüsse, Gruppe A								
11, 23, 26	3					3		
24, 27	2						2 davon 1 mal K.P.*	
1				1				
17					1			
16 doppelseitige Ergüsse, Gruppe B								
2, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 29	8	1				8		
3, 4	2					2		2
5, 22	2					2 K.P.		
7				1			1	
13, 16, 25					3			

* K.P. = Krampfpotential.

bearbeiteten und auf deren Wiedergabe wir aus erwähntem Grunde verzichten müssen. Alle hier aufgeführten Fälle wurden im akuten Stadium der Erkrankung elektrencephalographisch untersucht. Der Zeitraum zwischen klinischer Diagnose des Ergusses und der Ableitung des EEG

betrug jeweils nur wenige Tage (Minimum 2 Tage, Maximum 1 Woche). Zu den in der Tabelle verwandten Auswertungskriterien ist zu bemerken, daß wir unter „normal" ein Kurvenbild verstehen, das in Frequenz und Amplitude den altersgemäßen Durchschnittswerten entspricht. Unter dem Terminus „Allgemeinveränderung" fassen wir jene Störungen der Grundaktivität zusammen, die in allen Ableitungen — nicht fokal — neben einer erheblichen Frequenzverlangsamung gegenüber dem zugrundegelegten approximativen Altersindex durch eine ungewöhnliche Unregelmäßigkeit der Kurvenform charakterisiert waren.

Aus der Tabelle 1 geht hervor, daß von den 7 einseitigen Ergüssen 5mal die Seite des Ergusses und von den 16 doppelseitigen 12mal die des stärkeren Ergusses richtig bestimmt werden konnte. *Von insgesamt 23 Kindern zeigten also 17 = 73,9% einen positiven, seitendiagnostisch verwertbaren EEG-Befund.*

In der *Gruppe A (einseitige Ergüsse)* ergab sich die richtige Seitenlokalisation 5mal auf Grund einer deutlichen Frequenzverlangsamung, davon 3mal ohne wesentliche Amplitudenveränderung, bei den beiden anderen mit einer gleichzeitigen Amplitudenverminderung. In einem Fall bestanden Allgemeinveränderungen im oben definierten Sinne, welche keine Seitenbestimmung erlaubten; ein Kind zeigte ein normales, d. h. der altersgemäßen Norm entsprechendes EEG. Von besonderem Interesse ist das Kind Nr. 26 mit einem einseitigen Erguß links. Hier zeigten sich im Schlaf-EEG die typischen 14 Hz-Spindeln nur über der gesunden rechten Hemisphäre, während sie auf der Seite des Ergusses fehlten. Dieses Phänomen ist als seitendiagnostischer Hinweis bekannt (Cress and Gibbs, Garsche). Es kann aber keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen, wie z. B. der Fall von Vigouroux zeigt, der trotz eines beiderseitigen, links wesentlich stärkeren Ergusses Schlafspindeln über beiden Hemisphären in gleicher Ausprägung aufwies.

In der *Gruppe B (doppelseitige Ergüsse)* fand sich über der Seite des stärkeren Ergusses bei 12 Kindern eine ausgeprägte Frequenzverlangsamung, die in 8 Fällen ohne verwertbare Veränderung der Amplitude und 2mal mit einer eindeutigen Amplitudenerhöhung einherging. Zweimal gaben Krampfwellen den seitenlokalisatorischen Hinweis auf die stärker betroffene Hemisphäre. Ein Fall, bei dem eine Seitendiagnose nicht gelang, war durch eine auffallende generelle Amplitudenverminderung charakterisiert und 3 Fälle wiesen keine diagnostisch verwertbaren EEG-Veränderungen auf.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluß, daß bei unseren Patienten die einseitige Frequenzverlangsamung als diagnostisches Zeichen eine ungleich größere Bedeutung besitzt als die einseitige Amplitudenverminderung der cerebralen Aktivität. Dieses Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen von Rodin und Mitarbeitern überein. Für die

Verschiedenheit der Amplituden, die 2mal auf der Herdseite erhöht und 3mal deutlich vermindert waren, konnten wir bei Analyse der klinischen Befunde keine Erklärung finden.

Daß wir bei keinem unserer Kinder (trotz z.T. sehr großer Ergußmengen) den von Jung mitgeteilten charakteristischen Unterschied der Befunde bei uni- und bipolarer Ableitung nachweisen konnten, hat seinen

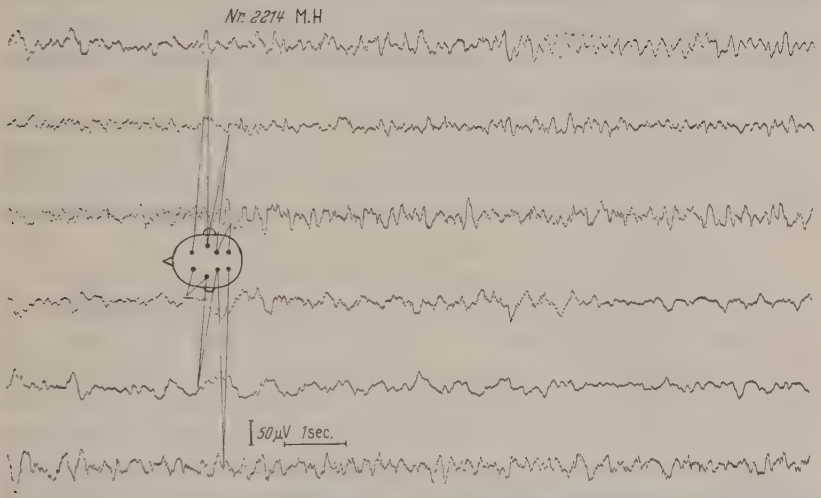


Abb. 1. M. H., 10 Monate alt. Einseitiger Erguß links (40 cm³) nach Meningitis purulenta. Bipolare Ableitungen occip.-par.-temp.-frontal. Deutliche Frequenzverlangsamung über der linken Hemisphäre, besonders par.-temp.-front. (2,5—4 Hz-Wellen). Rechts vorwiegend 4—7 Hz-Zwischenwellen.

Grund wohl darin, daß die *unipolaren Registrierungen wegen starker Artefakte nur selten zur vergleichenden Beurteilung mitverwertet* werden konnten.

Die Abb. 1 und 2 zeigen die typischen seitenlokalisatorischen Befunde, wie wir sie bei ein- und doppelseitigen Ergüssen feststellen konnten.

Unsere Befunde bei Säuglingen und Kleinkindern zeigen also hinsichtlich der Seitenlokalisation eine gute Übereinstimmung mit den von anderen Autoren beim subduralen Hämatom Erwachsener mitgeteilten Ergebnissen. Bezüglich der Art der EEG-Veränderungen unterscheiden sich unsere Befunde von den in der Literatur angegebenen insofern, als wir *mit überwiegender Mehrheit bloße Frequenzverlangsamungen und nicht Suppression der cerebralen Aktivität* beobachten. Es sei noch darauf hingewiesen, daß die Frequenzverlangsamung in keinem Falle paroxsysmal, sondern immer kontinuierlich vorhanden war. Diese Beobachtung entspricht der Auffassung von Sullivan und Mitarbeitern, welche dem Fehlen *paroxysmaler* langsamer Entladungsgruppen in der EEG-Diagnostik des subduralen Hämatoms eine besondere Bedeutung beimessen. Da sich unsere

Diagnostik praktisch nur auf den *Seitenvergleich* stützt, sind die *Ergebnisse bei der Erkennung doppelseitiger Ergüsse unbefriedigend und unsicher*; es gelingt zwar oft, die Seite des stärkeren Ergusses zu bestimmen, die Vermutung eines weiteren Ergusses auf der anderen Seite kann jedoch nur mit größter Zurückhaltung dann geäußert werden, wenn sich auch hier grobe Abweichungen von der altersgemäßen Durchschnittsnorm des Kurvenbildes nachweisen lassen.

Nachdem sich die elektrencephalographische Diagnostik subduraler Ergüsse im Säuglings- und Kleinkindesalter bei unserem Krankengut

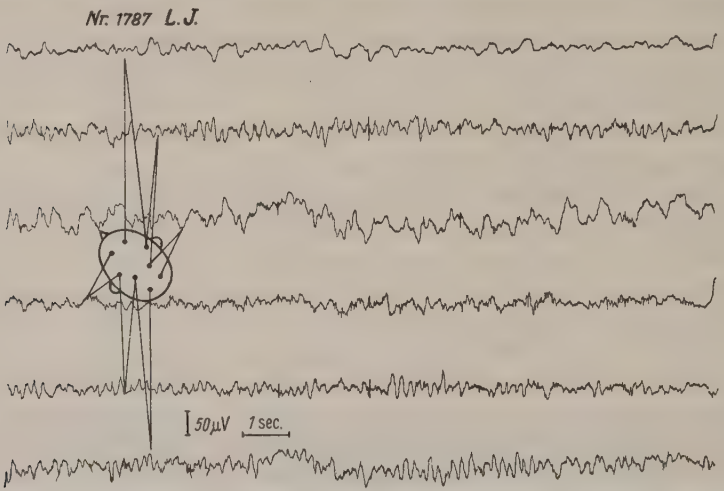


Abb. 2. L. J., 4½ Monate alt. Meningokokken-Meningitis nach rechtsseitiger Mastoiditis. Doppelseitiger Erguß, rechts 40 cm³, links 10 cm³. Bipol. Abltg. wie bei Abb. 1. Occipit.-pariet. rechts schwere Frequenzverlangsamung (1,5—3 Hz-Wellen). Ähnliche Frequenzen mit niedrigerer Amplitude temp.-front. rechts. Par.-tempor.-Zwischenwellenaktivität, etwa der symmetrischen linken Region entsprechend. Li. keine verwertbaren Veränderungen.

als befriedigend erwiesen hatte, legten wir uns die Frage vor, ob sich *Beziehungen zwischen der Ergußmenge und der Ausprägung der elektrencephalographischen Veränderungen* nachweisen ließen. Die Anregung zu dieser Fragestellung gab die Beobachtung, daß bei allen jenen Fällen, die in der Tabelle 1 als normal bezeichnet sind, die durch Fontanellenpunktion gewonnene Ergußmenge sehr gering war und 10 cm³ nicht überschritt. Indessen fand sich nun bei einem systematischen *Vergleich der Ergußmengen mit dem Ausmaß der EEG-Veränderungen ein sehr wechselndes Verhältnis*, aus dem sich keine klaren Korrelationen ableiten ließen. Schwere Frequenzverlangsamungen wurden nicht nur über Ergüssen erheblicher Größe nachgewiesen (Fall 12: Deltawellen von 1—2 Hz über einen Erguß von 80 cm³), sie fanden sich auch über Flüssigkeitsmengen von nur 30 cm³ (Fall 6). Obwohl sich also bei größeren Ergüssen keine eindeutigen Beziehungen zwischen Flüssigkeitsmenge und Ausprägung

der EEG-Veränderungen feststellen ließen, scheint uns doch die oben erwähnte Beobachtung bei den kleinen Ergüssen der Beachtung wert zu sein. Mit allem Vorbehalt läßt sich vermuten, daß eine Mindestmenge von etwa 10 cm^3 Ergußflüssigkeit nötig ist, um im kindlichen EEG der von uns untersuchten Altersklassen überhaupt diagnostisch verwertbare Hirnstromveränderungen zu bewirken. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, da die diagnostische Brauchbarkeit des EEG — falls sich unsere Vermutung bestätigen sollte — eine Einschränkung auf Fälle mit größerer Ergußmenge erführe. Abschließend sei hierzu noch bemerkt, daß die mangelnde Übereinstimmung zwischen Ergußmenge und EEG-Befund auch bei Erwachsenen-Untersuchungen ein noch nicht geklärtes Problem darstellt, wie dies z. B. aus der Bemerkung von Rodin und Mitarbeitern hervorgeht: 'It would be especially interesting to find out, why patients can have more than 100 cm^3 of blood in one subdural space and yet still present an essentially normal elektrencephalogram.'

Schließlich interessiert noch die Frage, ob mit Hilfe des EEG über die Seitenbestimmung hinaus auch eine *genauere Lokalisierung des Ergusses* möglich wäre. Es ist bekannt, daß bei Erwachsenen die Ergebnisse hier keineswegs befriedigend sind. Bei größeren Ergußmengen sind die EEG-Veränderungen meist über die ganze Hemisphäre ausgedehnt, was wohl vor allem darauf zurückzuführen ist, daß durch den Erguß oft erhebliche Massenverschiebungen und cerebrale Schwellungszustände bewirkt werden. Friedlander hat versucht, die temporal und temporoparietal liegenden Hämatome durch die Art der EEG-Veränderungen (fokale Amplitudenverminderung) von den an anderer Stelle lokalisierten abzugrenzen, doch sind diese Versuche nicht allgemein bestätigt worden (s. z. B. Gerlach u. Steinmann). Berücksichtigt man die kleineren Ausmaße des kindlichen Schädels und die gerade im Kindesalter ausgeprägte Bereitschaft zum Hirnödem, so kann es nicht überraschen, daß auch bei unseren Kindern die Ergebnisse im Hinblick auf eine engere Lokalisation des Ergusses unbefriedigend sind.

Daß sich gelegentlich einmal eine Akzentuierung der pathologischen EEG-Veränderungen an einem umschriebenen Punkte fand (s. Abb. 2), darf u. E. im Hinblick auf die physiologische Unregelmäßigkeit des kindlichen Hirnpotentialbildes nicht überwertet werden. Ganz allgemein muß zu dieser Frage auch noch darauf hingewiesen werden, daß die bioptischen und autoptischen Erfahrungen bei Säuglingen gezeigt haben, daß sich die subduralen Ergüsse in der Regel nicht über kleine umschriebene Hirnabschnitte, sondern über größere Regionen ausdehnen.

Der Wert der elektrencephalographischen Diagnostik wird durch die erörterten Einschränkungen aber in keiner Weise geschmälert, da sich gerade beim Säugling und Kleinkind — abgesehen von kleinen Pupillendifferenzen — neurologische Abweichungen von diagnostischem Wert

kaum feststellen lassen und die richtige Seitenlokalisation mithin bereits einen wesentlichen Gewinn für die therapeutischen Entscheidungen bedeutet. Zusammenfassend glauben wir uns auf Grund unserer Betrachtungen zu der Feststellung berechtigt, daß das EEG für die Diagnostik *subduraler Ergüsse beim Säugling und Kleinkind die gleiche Bedeutung besitzt wie beim Erwachsenen.*

Ergebnisse unserer Verlaufsuntersuchungen.

Die Gliederung der in diesem Abschnitt geschilderten Beobachtungen ergibt sich aus der folgenden Übersicht über die beim subduralen Hämatom grundsätzlich möglichen therapeutischen Maßnahmen. Hierfür kommen bekanntlich in Frage:

1. Die konservative Therapie in Form wiederholter Entlastungspunktionen der großen Fontanelle und Gaben von gefäßabdichtenden Substanzen wie z. B. Calcium oder Vitamin P.

2. Die Anlegung eines Bohrloches mit nachfolgender Punktion des Ergusses bzw. Spülung des Subduralraums („Trepanation").

3. Die Radikaloperation mit Ausräumung des evtl. vorhandenen Hämatomsackes oder Entfernung von Membranen („Radikaloperation").

Es standen uns, wie gesagt, nicht in allen Fällen mehrmalige Kontrollableitungen zur Verfügung. Lediglich in der Gruppe der Trepanationen konnten in allen Fällen (4 Kinder) vor *und* nach der Operation Ableitungen durchgeführt werden. Aus der Gruppe der radikaloperierten Kinder liegen gleichfalls nur in 4 Fällen Vergleichsbefunde aus der prä- und postoperativen Phase vor. Bei den konservativ behandelten Kindern waren in 4 Fällen mehrfache Ableitungen in längeren Intervallen möglich.

Für die *EEG-Befunde nach operativer Entfernung des Ergusses* bei Erwachsenen wird in der Literatur allgemein angegeben, daß sich das pathologische Hirnpotentialbild parallel mit der klinischen Heilung normalisiert (z. B. Sullivan und Mitarbeiter u. a.).

Wie weit dies auch für Kinder gilt, soll in der folgenden Zusammenstellung demonstriert werden.

Die Tabelle 2 gibt zunächst einen Überblick über die Verlaufsuntersuchungen von 4 konservativ behandelten Kindern.

Die Übersicht zeigt, daß bei den 4 Kindern 2mal eine Übereinstimmung zwischen klinischer Heilung und Normalisierung des Hirnpotentialbildes besteht. Es muß hierzu bemerkt werden, daß in einem Fall (Nr. 1) die klinische Heilung der Normalisierung im EEG 9 Monate vorausging. Bei einem zweitenKinde (Nr. 14) war klinisch $1\frac{3}{4}$ Jahre nach der akuten-Erkrankung als Restz ustand eine leichte Parese des linken Beines nach weisbar. Im EEG fand sich hier eine fokale Frequenzverlangsamung im rechten Temporalbereich. Bei Kind Nr. 26 ist eine endgültige Beurteilung wegen der erst 2 Monate zurückliegenden Erkrankung noch nicht möglich.

Klinisch ist z. Z. kein pathologischer Befund mehr nachweisbar, es fiel lediglich ein gelegentliches grelles, unmotiviertes Schreien auf. Im EEG fand sich bei einer Kontrolle nach 2 Monaten eine deutliche Frequenzverlangsamung über der linken Hemisphäre. Das Kind wird laufend weiter überwacht.

Zur gleichen Gruppe konservativ behandelter Kinder gehören noch 4 weitere Patienten, von denen wir keine Ableitungen aus der akuten

Tabelle 2. *Klinik und Hirnstrombild der konservativ behandelten Fälle.*

Fall Nr.	Akutes Stadium		Kontrollen	
	Klinik	EEG	Klinik	EEG
1	Dystrophie Erguß links etwa 10 cm³	Artefakte, nur z. T. auswertbar	Heilung	2 Mon.: Amplitudenerhöhung, auf der Seite des Ergusses 9 Mon.: Normalisiert
13	Bds. Erguß li. mehr als re. 8:3,5 cm³	5—6 Hz.-Aktivität, altersgemäß ∅ Herd	Heilung	1½ Mon.: Normal
14	Bds. Erguß li. mehr als re.	Linke Hemisphäre etwas verlangsamte Abläufe gegenüber der re. Hemisphäre	1 Jahr: Noch immer Erguß, re. mehr als li. 35:20 cm³, li. Spastik	1 Jahr: Hohe regelmäßige 5 Hz.-Wellen ∅ Herd 1¾ Jahre: Temp. re. δ = Wellen
26	Erguß li. Hemisphäre	Li. Hemisphäre 2 Hz., re. Hemisphäre: Nur hier Schlafspindeln	Klinisch Heilung, auffällig nur noch unmotivierte Schreianfälle	2 Mon.: Verlangsamung li. Hemisphäre

Erkrankungsphase, sondern nur Registrierungen besitzen, welche 1½ bis 3 Jahre später durchgeführt wurden. Diese Fälle können für eine vergleichende Betrachtung nicht herangezogen werden, doch ist immerhin bemerkenswert, daß keines der Elektrencephalogramme normal ist. Auf einen Fall dieser Gruppe möchten wir wegen seiner Besonderheit näher eingehen. Ein Jahr nach der akuten Erkrankung, bei welcher sich ein überwiegend linksseitiger Erguß fand (35 cm³ Flüssigkeit links gegenüber 5 cm³ rechts), bildete sich bei dem inzwischen 3jährigen Mädchen eine rechtsseitige spastische Hemiparese aus. Das jetzt angefertigte erste EEG zeigte eine Frequenzverlangsamung über der ganzen linken Hemisphäre und wies außerdem in der linken Temporo-Präzentralregion Krampfwellen auf. Anamnestisch und klinisch waren Krämpfe bisher nicht beobachtet worden, erst 5 Monate später traten erstmalig Halbseitenkrämpfe rechts auf, die in generalisierte Paroxsysmen übergingen. In der

Annahme eines möglicherweise noch bestehenden Restergusses oder einer Verwachsung entschlossen wir uns 3 Jahre nach der akuten Erkrankung

Tabelle 3. *Klinik und Hirnstrombild der „trepanierten" Fälle.*

Fall Nr.	Vor Operation		Nach Operation	
	Klinik	EEG	Klinik	EEG
4	Bds. Erguß li. mehr als re. 30:15 cm³	Li. Hemisphäre δ-Wellen 2 Hz., re. Hemisphäre 3—4 Hz.-Wellen	Geheilt	17. Tag: Etwas regelmäßiger, aber noch verlangsamt; 5 Mon.: Keine Verlangsamung mehr, aber li. Hemisphäre höhere Amplituden
5	Bds. Erguß li. mehr als re. 15: 1,5 cm³ Generalisierte Krämpfe	Li. Hemisphäre 1—2 Hz. δ-Wellen und K.P. re. Hemisphäre 3—4 Hz.-Wellen nur geringe K.P.	Keine Krämpfe mehr, Schreianfälle, generelle Spastik	2½ Mon.: Noch K.P., generelle Unregelmäßigkeit, keine Rhythmenbildung
16	Bds. Erguß re. etwas mehr als li., 15:10 cm³	Keine Seitenunterschiede, bds. 4—5 Hz.-Wellen	Altersgemäße Entwicklung	1 Mon.: Re. Hemisphäre etwas verlangsamt, besonders occip. par. 4½ Mon.: Hintere und mittlere Regionen normal, frontal fragliche δ-Wellen. (Artefakte ?)
22	Bds. Erguß re. mehr als li. 10:2,5 cm³ linksseitige Spastik	Li. Hemisphäre 4—6 Hz., re. Hemisphäre 2—4 Hz.-Wellen u. höhere Amplituden. Temporo. occipit. mono- u. biphas. Spikes	Exitus 11 Monate post. Op.	1 Mon.: Keine K.P. mehr, bds. 4—6 Hz.-Wellen, re. durchwegs höhere Amplituden. 9 Mon.: dto., aber jetzt li. stark verlangsamt und sehr niedrig gespannt

zur operativen Revision. Dabei fand sich eine breite Verklebung von Dura, Arachnoidea und Rinde, die eine Excision unmöglich machte. Im weiteren Verlauf wurden klinisch keine Krämpfe mehr beobachtet. Die EEG-Kontrollableitung nach 1¼ Jahr zeigte noch eine leichte Frequenzverlangsamung über der linken Hemisphäre, und über beiden Stirnpolen — allerdings deutlich linksbetont — sog. Petit-mal-variant-Wellengrup-

pen, wie sie bekanntlich von GIBBS als charakteristisch für die Residualepilepsie nach frühkindlichen Hirnschäden beschrieben werden (s. Abb. 3).

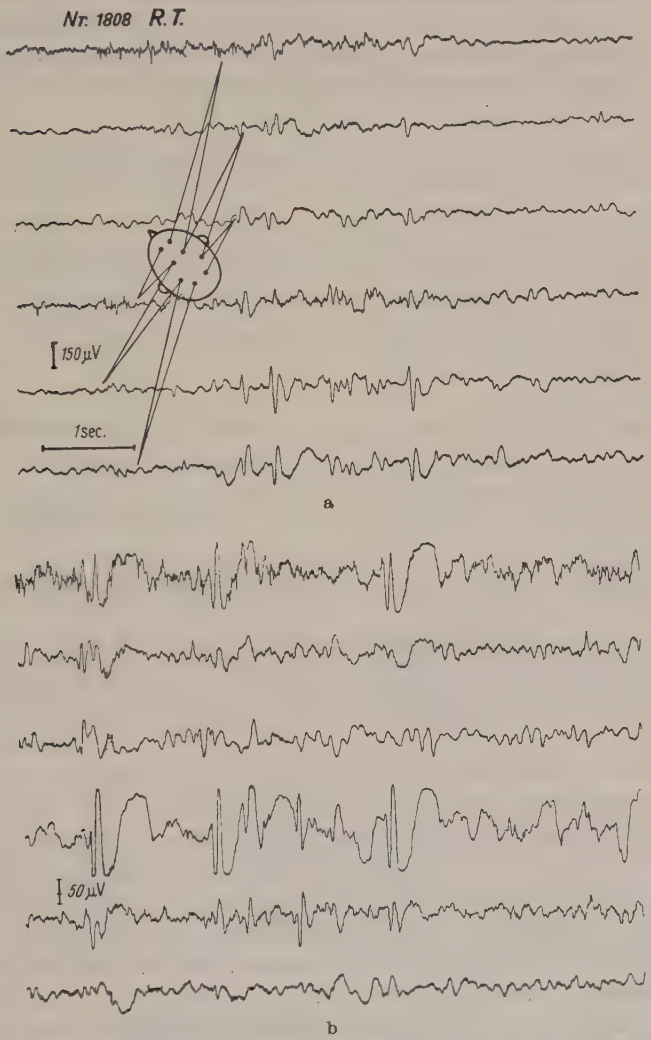


Abb. 3a u. b. R. T., $3^1/_4$ Jahre alt. Abltg. 3 Jahre nach Pneumokokken-Meningitis mit beiderseitigem Erguß — links 35 cm_3, rechts 5 cm_3. Jetzt spastische Hemiparese rechts. a Reg. Empfindlichkeit auf $^1/_3$ der Norm reduziert. Frequenzverlangsamung über der linken Hemisphäre mit Krampfwellen vorwiegend temporo-präzentral. Nur geringe Streuung auf die rechte Hemisphäre. b Kontrollabl. nach $1^1/_4$ Jahr. Gleiche Abl.-Punkte, gleiche Papierlaufgeschwindigkeit, aber normale Empfindlichkeit. Leichte Frequenzverlangsamung occ.-temp. links, petit-mal variants über beiden Stirnpolen, deutlich linksakzentuiert.

Die Tabelle 3 faßt unsere Ergebnisse bei den 4 *trepanierten Kindern* zusammen.

Die Zusammenstellung läßt erkennen, daß nach der Trepanation 2mal eine klinische Heilung und spätere altersgemäße Entwicklung der Kinder eintrat. Bei Kind Nr. 4 fand sich im EEG als Residuum der präoperativ schweren Frequenzverlangsamung über der linken Hemisphäre — der Seite des früheren Ergusses — lediglich eine leichte Amplitudenerhöhung der im übrigen altersgemäßen Zwischenwellenaktivität (s. Abb. 4).

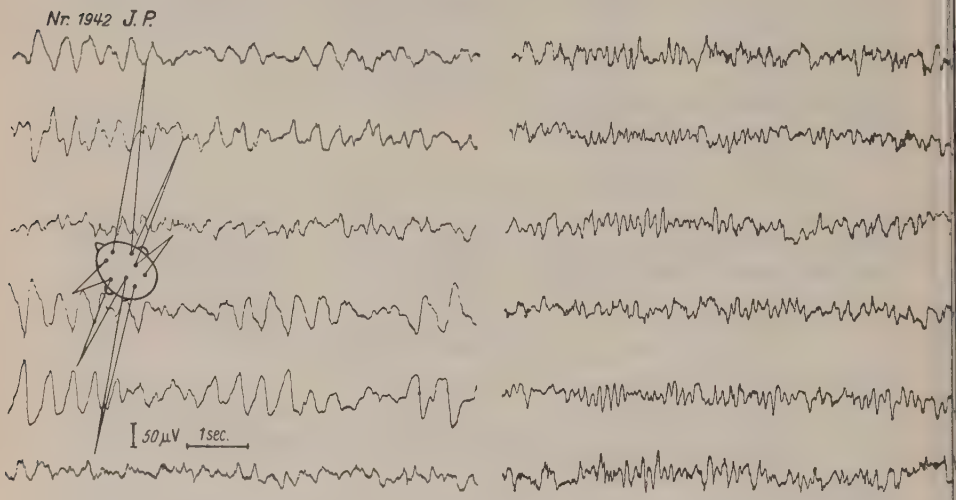


Abb. 4a u. b. J. P., 5 Monate alt. Beiderseitiger Erguß, links größer als rechts, im Anschluß an Meningokokken-Meningitis. a Vor der Op. über mittleren und vorderen Hirnregionen beiderseits Deltawellen um 2,5—3 Hz, links deutlich betont. b Nach Trepanation. Gleiche technische Ableitungsdaten. Vorwiegend 8-Hz-Wellen von einer für das Alter überraschenden Regelmäßigkeit. Keine sicheren Seitendifferenzen.

Das zweite Kind (Nr. 16), dessen EEG vor der Operation trotz eines beiderseitigen etwa 15 cm^3 umfassenden Ergusses keine verwertbaren Normabweichungen aufwies, zeigte 4½ Monate nach der Operation ebenfalls keinen sicheren pathologischen Befund. Das dritte Kind (Nr. 5) zeigte postoperativ eine stark verzögerte Entwicklung und bot bei der klinischen Kontrolle 2½ Monate nach der Trepanation noch eine beidseitige Spastik sowie Schreianfälle, während die präoperativen generalisierten Krämpfe nicht mehr bestanden. Im EEG wurden vor und nach der Operation unverändert Krampfwellen vorwiegend über den vorderen Hirnregionen registriert. Im letzten Fall schließlich (Kind Nr. 22) zeigte sich eine deutliche Parallelität der klinischen Entwicklung und des EEG-Befundes: die allmähliche Verschlechterung des klinischen Bildes dokumentierte sich im EEG in Form einer Frequenzverlangsamung und Amplitudenabflachung über der Seite des stärkeren Ergusses, welche sich im weiteren Verlauf allmählich auf die Gegenseite ausbreitete. Bioptisch wurde ein beiderseitiger Erguß nachgewiesen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß in dieser Gruppe nur ein Kind ein *völlig* normalisiertes EEG aufwies, während drei in einem Zeitraum zwischen $2\frac{1}{2}$ und 9 Monaten nach der Operation noch pathologische Veränderungen der hirnbiolektrischen Aktivität erkennen ließen.

In der Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Verlaufsuntersuchungen von 4 Fällen dargestellt, bei denen eine Radikaloperation durchgeführt wurde.

Tabelle 4. *Klinik und Hirnstrombild der radikaloperierten Fälle.*

Fall Nr.	Vor Operation		Nach Operation	
	Klinik	EEG	Klinik	EEG
6	Bds. Erguß re. mehr als li. 30:10 cm³	Re. temp.-frontal δ-Wellen	Keine Herderscheinungen mehr. Diencephale Störungen	2 Mon.: Keine δ-Wellen mehr, nur noch leichte Unregelmäßigkeiten 7 Mon.: Schwere Allgemeinveränderungen
8	Bds. Erguß li. mehr als re. 25:15 cm³	Re. 5—6 Hz. Li. 2—4 Hz.	Osteomyelitis des Schädeldachs	1 Mon.: Weiter extreme Verlangsamung über der li. Hemisphäre
15	Bds. Erguß li. mehr als re. 28:12 cm³	Li. Frequenzverlangsamung um 2—3 Hz.	Bis auf leichte Verzögerung der Sprachentwicklung intakt	3 Wochen: Altersgemäßes Kurvenbild
23	Einseitiger Erguß li. 40 cm³	Re. 4—6 Hz.-Aktivität Li. 2—4 Hz.-Aktivität	Meningitis-Rezidiv	3 Wochen: Li. unverändert, re. normal

In dieser Gruppe fallen 2 Kinder auf, deren Erkrankung einen wenig befriedigenden postoperativen Verlauf zeigten.

Bei Kind Nr. 23 bestand im akuten Stadium mit einem linksseitigen Erguß von 40 cm³ über der linken Hemisphäre elektrencephalographisch eine ausgeprägte Frequenzverlangsamung. Postoperativ entwickelte sich ein Meningitis-Rezidiv, das unter antibiotischer Behandlung abklang. Im EEG fanden sich 3 Wochen nach dem Abklingen dieser zweiten Meningitis die gleichen Störungen wie in der präoperativen Phase, obwohl sich klinisch kein Anhalt für einen erneuten subduralen Erguß finden ließ. Aus äußeren Gründen war eine weitere klinische und elektrencephalographische Kontrolle leider nicht möglich.

Bei einem zweiten Kinde (Nr. 6), das bereits präoperativ schwerste Hirnveränderungen aufwies — der subdurale Erguß entwickelte sich nach einer Encephalitis — und das auch im EEG schwere Frequenzverlangsamungen vorwiegend über dem rechts temporo-frontal gelegenen Erguß zeigte, ergab die Kontrollableitung 2 Monate nach der Operation eine deutliche Besserung bei unverändertem klinischem Befund. Nach weiteren 7 Monaten hatte sich das Hirnstrombild bei noch immer

gleichbleibendem klinischem Befund wieder verschlechtert; während aber die Erstableitung über dem Erguß umschriebene pathologische Veränderungen der Grundaktivität erkennen ließ, fanden sich nunmehr diffuse, beide Hemisphären betreffende Allgemeinveränderungen (s. Abb. 5).

Ein *drittes Kind* (Fall Nr. 8) — der zweite überhaupt von uns operierte Fall — kam erst 145 Tage nach Beginn der Erkrankung im Anschluß an eine erfolglose konservative Behandlung zur Operation.

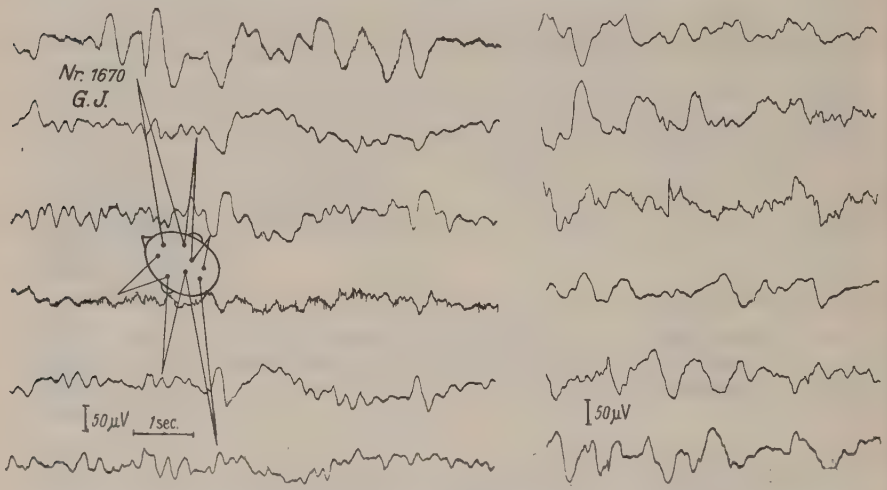


Abb. 5a u. b. G. J., 9 Monate alt. Beiderseitiger Erguß nach Meningokokken-Meningo-Encephalitis, rechts stärker als links. a Vor der Operation rechts fronto-temporal ausgeprägter Deltafocus, auch an allen anderen Punkten träge, unregelmäßige Schwankungen. Bewußtseinslage: Ganz leicht benommen, reagiert aber auf Außenreize. b 9 Monate nach der Operation. Gleiche technische Ableitungsdaten. Träge, unkoordinierte Deltaschwankungen ohne lokale Betonung an allen Punkten. Weitere Einzelheiten siehe Text.

Das EEG zeigte entsprechend dem linksseitigen Erguß eine Frequenzverlangsamung über der linken Hemisphäre. Dieser Befund bestand unverändert noch einen Monat nach der Operation. Leider ergab sich auch in diesem Falle wegen Wegzugs der Eltern keine Möglichkeit zu weiteren Kontrollen. Nach bisherigen schriftlichen Mitteilungen der Eltern soll sich die Entwicklung des Kindes aber normal gestalten.

Das *vierte Kind* dieser Gruppe zeigte postoperativ eine befriedigende Entwicklung, welcher der EEG-Befund parallel lief. Auch in der Gruppe der Radikaloperierten verfügen wir noch über 3 Kinder mit EEG-Ableitungen, die erst sehr lange nach dem Eingriff (2 Monate bis 2½ Jahre) durchgeführt werden konnten. Alle 3 Fälle waren klinisch geheilt und zeigten auch im EEG ein etwa altersgemäßes Kurvenbild.

Fassen wir unsere epikritischen Untersuchungen *zusammen*, so ergeben sich folgende Gesichtspunkte: Das EEG vermag in vielen Fällen über den rein klinischen Befund hinaus weitere Auskunft über den Verlauf zu geben. Dies entspricht durchaus den allgemein bekannten Erfahrungen, wonach die Persistenz pathologischer EEG-Befunde immer einen Hin-

weis auf eine noch bestehende meningeale bzw. cerebrale Störung gibt, auch wenn diese klinisch nicht manifest ist (Sullivan und Mitarbeiter u. a.). Solche nur elektrencephalographisch nachweisbare Störungen wird man in der Mehrzahl der Fälle auf direkte Schädigungen des Gehirns durch den Erguß zurückführen müssen, doch weisen Rodin und Mitarbeiter mit Recht darauf hin, daß sie auch durch postoperative Narbenbildungen bedingt sein können. Gerade für die katamnestischen EEG-Untersuchungen muß deshalb mit besonderem Nachdruck gefordert werden, das EEG für die Diagnostik nur in Verbindung mit allen klinischen Daten zu verwerten. Bei der Beurteilung der starken Diskrepanz zwischen klinischem und elektrencephalographischem Befund (13 klinisch geheilten Kindern stehen nur 6 Kinder mit normalem elektrencephalographischen Befund gegenüber) müssen allerdings noch einige Faktoren berücksichtigt werden. Zunächst war die Therapie nicht einheitlich, insbesondere wurde die Radikaloperation nicht bei allen Kindern rechtzeitig durchgeführt. Ingraham u. Matson sowie Koch fordern, wenn eine Dauerschädigung des kindlichen Gehirns vermieden werden soll, im Hinblick auf das schnelle Wachstum des Gehirns im Säuglingsalter die Operation längstens 4 Wochen nach erfolgloser konservativer Behandlung. Dieses Postulat konnte bei unseren Kindern nur zum Teil berücksichtigt werden. Meist erfolgte die Operation erst sehr viel später. Es sei ferner auch nochmals daran erinnert, daß aus äußeren Gründen die EEG-Kontrollen in außerordentlich unregelmäßigen und nicht einheitlichen Intervallen durchgeführt werden konnten.

Zusammenfassung.

29 Kinder im Alter von wenigen Wochen bis zu 3 Jahren mit subduralen Ergüssen wurden elektrencephalographisch untersucht. Bei 23 bis zu einem Jahr alten Patienten wurde im akuten Stadium der Erkrankung die Frage geprüft, wie weit das EEG die klinische Diagnose zu stützen vermag. In 73,9% gelang es, elektrencephalographisch die richtige Seitendiagnose zu stellen bzw. bei doppelseitigen Ergüssen die Seite des stärkeren Ergusses zu ermitteln. Dieses Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen beim subduralen Hämatom des Erwachsenen gut überein.

Der häufigste seitenlokalisatorische Befund bestand bei unseren Kindern in einer Frequenzverlangsamung der Grundaktivität. Eindeutige Beziehungen zwischen Ergußmenge und Ausmaß der EEG-Veränderungen waren nicht festzustellen, doch scheint eine Mindestmenge von etwa 10 cm^3 Ergußflüssigkeit nötig zu sein, um in den von uns untersuchten Altersklassen überhaupt diagnostisch verwertbare EEG-Befunde hervorzurufen.

Auf Grund der geringen Ausmaße des kindlichen Schädels und der physiologischen Variabilität des kindlichen Hirnpotentialbildes ist über die Seitendiagnose hinaus keine weitere sichere lokalisatorische Abgrenzung des Ergusses möglich.

Bei doppelseitigen Befunden gab das EEG sichere Hinweise nur auf die Seite des stärkeren Ergusses.

Auch für die epikritische Beurteilung — untersucht wurden 19 Kinder im Alter von 1—3 Jahren — kann das EEG wertvolle Hinweise geben und den klinischen Befund ergänzen. Bei dem kleineren Teil der für diese Fragestellung in Betracht kommenden Kinder bestand eine Parallele zwischen klinischem und elektrencephalographischem Verlauf, beim größeren Teil fand sich eine Diskrepanz, welche auf noch bestehende organische Störungen trotz klinischer Heilung hinweist.

Wir glauben, daß unsere Beobachtungen noch nicht ausreichen, um daraus verbindliche Aussagen über die Spätprognose subduraler Ergüsse im Säuglings- und Kleinkindesalter ableiten zu können. Unsere Ergebnisse lassen jedoch die weitere systematische Bearbeitung dieser Frage aussichtsreich erscheinen.

Literatur.

Cress, C. H., and E. L. Gibbs: Dis. Nerv. System **9**, 327 (1948). — Friedlander, W. J.: Electrencephalogr. Clin. Neurophysiol. **3**, 59 (1951). — Garsche, R.: Mschr. Kinderheilk. **100**, 205 (1952). — Klin. Wschr. **1953**, 118. — Elektrencephalographie in Brock, J.: Biologische Daten f. d. Kinderarzt. Berlin: Springer 1954. — Gerlach, G., u. H. W. Steinmann: Zbl. Neurochir. **13**, 107 (1953). — Gibbs, F. A., and E. L. Gibbs: Arch. Psychiatr. (D) **183**, 2 (1949). — Atlas of Elektrencephalographie. Cambridge: Addison-Wesley Press Inc. 1950. — Glaser, M. A., and H. Sjaardema: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **47**, 138 (1941). — Gurdjian, E. S., and Webster, J. E.: The Medical Clinics of North America **37**, 437 (1953). — Hughes, J.: Memphis med. J. (Am.) **24**, 176 (1949). — Ingraham, Franc D., and Donald D. Matson: Adv. Pediatr. Vol. IV, 231 (1949). The Year Book Publishers, Chicago. — Jasper, H. H., J. Kershman and A. Elvidge: Arch. of Neur. **44**, 328 (1940). — Jung, R.: Nervenarzt **12**, 569 (1939); **14**, 57 (1941). — Med. Klin. **1950**, 257—289. — Handbuch der inn. Medizin, Bd. V/1, 1216—1325. Springer 1953. — Koch, Fr.: Kinderärztl. Prax. **19**, 491 (1951). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **169**, 77 (1952). — Arch. Kinderheilk. **147**, 213 (1953). — Koch, Fr., u. W. Schneider: Z. Kinderheilk. **74**, 232 (1954). — Levy, L. L., L. H. Segerberg, R. P. Schmidt, R. C. Turell and E. Roseman: J. of Neurosurg. **9**, 588 (1952). — Marinacci, A. A., C. W. Rand and H. K. Marinacci: Bull. Los Angeles neur. Soc. **16**, 255 (1951). — Marsh, C., G. D. Hjartarson and C. B. Courville: Bull. Los Angeles neur. Soc. **14**, 163 (1949). — McKay, R. jr., R. A. Morisette, J. D. Davies, F. D. Ingraham and D. D. Matson: Amer. J. Dis. Childr. **80**, 872 (1950). — McKay jr. R.,: New England J. Med. (Am.) **242**, 20 (1950). — Rodin, E. A., R. G. Bickford and H. J. Svien: Arch. of. Neur. **69**, 743 (1953). — Schütz, E., H. W. Müller u. H. Schönenberg: Z. exper. Med. **117**, 157 (1951). — Schütz, E., u. H. W. Müller: Klin. Wschr. **1951**, 120. — Schütz, E.: Zit. n. Janzen, Schroeder, Heckel, Mschr. Kinderheilk. **100**, 216 (1952). — Smith, G. W., W. H. Mosberg, E. T. Pfeil and R. H. Oster: J. of Neurosurg. **7**, 202 (1950). — Smith, M. H. D., R. E. Dormont and G. W. Prather: Pediatrics **7**, 34 (1951). — Amer. J. Dis. Childr. **82**, 391 (1951). — Sullivan, J. F., J. A. Abott and R. S. Schwab: Electrencephalogr. Clin. Neurophysiol. **3**, 131 (1951). — Vigouroux, R.: Soc. de Pédiatr. de la Reg. Provencale Séance de 6. 12. 1953. — Pédiatr. Lyon **9**, 403 (1954). — Walter, W. G.: Brist. med.-chir. J. **57**, 86 (1940).

Oberarzt Dr. A. Grützner, Psychiatrische und Nervenklinik, Oberarzt, Privatdozent Dr. Fr. Koch, Kinderklinik der Justus-Liebig-Hochschule, Gießen.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 167—174 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. Ph. Bamberger).

Psychische Veränderungen bei moderner antiepileptischer Therapie im Kindesalter.

Von

Ansgar Matthes.

(Eingegangen am 17. Februar 1955.)

Durch die Entdeckung neuer Antiepileptica ist die Resignation in der Behandlung kindlicher Epilepsien einem gewissen Optimismus gewichen. Die bisherigen Arbeiten über dieses Thema stellen im wesentlichen Erfolgsstatistiken dar, in denen das Zurücktreten oder Verschwinden des markantesten Symptoms der Epilepsie, des Anfalls, ganz in den Mittelpunkt rückt. Nebenwirkungen der Medikamente, wie allergische und toxische Reaktionen, besonders im hämatopoetischen System, oder hypnotische Effekte als Zeichen einer Überdosierung werden am Rande diskutiert. Der *Einfluß der Therapie auf das psychische Verhalten* tritt dagegen in den meisten Arbeiten völlig in den Hintergrund, obwohl es doch im Krankheitsbild der kindlichen Epilepsie nicht ohne Bedeutung ist.

Wir haben daher den Erfolg der antiepileptischen Therapie nicht nur nach dem Verschwinden der Kreuze aus den Anfallskalendern der Mütter beurteilt, sondern auch nach der Veränderung in der Verhaltensweise oder im Wesen der Kinder.

In bestimmten Fällen konnten wir beobachten, daß mit dem Sistieren der Anfälle eine psychische Veränderung der Kinder eintrat, über die meist bereits die Eltern voll Besorgnis oder mit Genugtuung und Freude dem Arzt berichteten. Entweder war mit dem Verschwinden der Anfälle das vorher psychisch veränderte Kind wieder „normal" geworden, oder — und das erschien zunächst eigenartig — ein vorher psychisch wenig oder nicht auffälliges Kind bereitete plötzlich erzieherisch die größten Schwierigkeiten. Auch an den Schulleistungen war die positive oder negative Entwicklungstendenz oft ablesbar.

Von 104 Patienten, die in unserer Ambulanz für anfallskranke Kinder antiepileptisch behandelt werden und laufend in Überwachung stehen, hoben sich 35 Patienten in dieser Hinsicht evident hervor.

Eine Auswahl wurde insofern getroffen, als Kinder unter 3 Jahren nicht einbezogen sind. In dieser Altersgruppe treten psychische Veränderungen korreliert zu Anfällen, als Anfallsfolge oder als Ergebnis medikamentös erzielter Anfallsfreiheit

hinter den Auswirkungen auf die Statik und Motorik zurück. Wenn sie aber erkennbar werden, zeichnen sie sich durch eine gewisse Uniformität aus. Erworbene psychische Leistung und Differenzierung unterliegen nicht, wie bei älteren Kindern, einem Funktionswandel oder werden psychopathologisch relevant, sondern verschwinden einfach bzw. sind psychologisch nicht mehr faßbar.

Die Prüfung der Frage in welcher Weise die statischen und lokomotorischen Leistungen in Verbindung mit Anfällen in ihrer Funktion einen Wandel erfahren, liegt — zunächst — auf einer anderen Ebene und wird zur Zeit von uns geprüft. Für eine bestimmte Epilepsieform des Säuglings- und Kleinkindesalters, die Propulsiv- Petit Mal-Epilepsie (Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfe) liegt von Janz u. Matthes bereits eine eingehende Studie hierüber vor.

Die Fragestellung der Untersuchungen erstreckt sich auf folgende Punkte: Welcher Art sind die psychischen Veränderungen. Sind sie direkt eine Folge antiepileptischer Medikamente und daher als Nebenwirkungen (etwa toxischer Natur) aufzufassen. Treten diese Erscheinungen nur bei bestimmten Epilepsieformen auf, oder stellen sie unabhängig davon lediglich besondere Reaktionsformen einiger Fälle dar. Vor allem aber: bestehen Beziehungen zwischen dem Verschwinden der Anfälle und den psychischen Veränderungen der Kinder.

In den im Folgenden näher ausgeführten Ergebnissen, die vom klinischen und psychopathologischen Bild deduktiv gewonnen wurden, läßt sich eine zwanglose Ordnung der Fälle in 4 Gruppen erkennen. Jede dieser Gruppen sei durch einen kurz skizzierten Fall typisiert, wobei die stille Voraussetzung gilt, daß die Mängel jeder Typisierung, sowohl im Psychologischen als im Somatischen auch der folgenden Einteilung anhaften.

Die *erste Gruppe* umfaßt 18 Patienten, bei denen der Erfolg einer bewußt rein medikamentösen Anfallsbeseitigung mit dem prompten Verschwinden von auffälligen Verhaltensweisen, die zu Erziehungs- und Schulschwierigkeiten geführt hatten, gekoppelt war. Hierfür zunächst ein Beispiel.

Fall 217. Karl H. (9 Jahre). Keine familiäre Krampfbelastung. Nach unauffälliger Geburt und frühkindlicher Entwicklung setzen nach Schuleintritt mit 7½ Jahren Anfälle von kurzdauerndem Bewußtseinsverlust und Verdrehen der Augen nach oben ein, die zunächst selten waren, sich aber in den letzten Monaten bis zu 50 am Tage häuften.

Die zunächst guten Schulleistungen sanken rasch ab und der vorher aufgeweckte Junge wurde stiller und verschlossener. Er hatte Angst abends alleine auf die Straße zu gehen und wollte nachts nur noch im elterlichen Schlafzimmer schlafen. In der Schule wurde er vom Lehrer wegen Unaufmerksamkeit und Träumerei(!) öfter gestraft und in den Pausen mußte er sich den Ausschluß von den Spielen der Kameraden und den Spitznamen „Sterngucker" gefallen lassen. Sein vorher großes Interesse für die Kaninchenzucht des Vaters erlahmte. Meist saß er still in einer Ecke oder schloß sich in auffälliger Weise an die Mutter an. Die Eltern waren über diese Veränderung des vorher frischen und lebhaften Jungen unglücklich und standen ihr ratlos gegenüber.

Mit 8 Jahren wurde er erstmals zur Klärung der Anfälle stationär beobachtet. Es handelte sich um eine pyknoleptische Epilepsie mit den typischen Verände-

rungen im EEG. Der Intelligenzquotient des Jungen betrug 104, aber die von der Mutter berichtete Wesenveränderung war auch auf Station deutlich. Therapeutisch verabfolgten wir zunächst Tridione bis zur Verträglichkeitsgrenze (2,1 gr. p. d.) und als hierbei immer noch Anfälle auftraten gingen wir auf Paradione über (1,2 g p. d.) worunter der Junge nun bereits über ein Jahr anfallsfrei ist. Zusammen mit dem Verschwinden der Anfälle kam es zu einer völligen Verwandlung des Jungen. In der Schule besserten sich seine Zeugnisse und er wurde gleichberechtigt in den Kreis der Spielkameraden aufgenommen. Zu Hause schlief er wieder alleine in seinem Zimmer, die Anhänglichkeit an die Mutter verlor sich und machte einer erfrischenden Lausbübigkeit Platz.

Will man in diesem Fall versuchen die Wandlung des Jungen nach therapeutischer Anfallsfreiheit zu verstehen, so liegt eine *psychologische Deutung* nahe. Das würde heißen, daß sowohl die psychischen Veränderungen mit Einsetzen der Anfälle, als auch die reversible Tendenz mit ihrem Sistieren nur sekundär mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen. Durch die zahlreichen Paroxysmen und die darauf erfolgende Reaktion der Umwelt, besonders in der Schule, wird das Selbstwertgefühl des Jungen schwer erschüttert. Er schämt sich seiner Krankheit, verliert seine jungenhafte Unbekümmertheit und versteckt sich oder schließt sich in einer gewissen Regression eng an die Mutter an, in deren Nähe er kleinkindhaft Schutz und Geborgenheit sucht und findet.

Die Befreiung von der Krankheit schenkt ihm sein Selbstbewußtsein wieder und löst die pathologische Bindung an die Mutter. Hiermit wäre in vereinfachter Form eine verständliche Ableitung der psychischen Veränderung gegeben und ihr Verschwinden gedeutet.

Auf die wichtige Rolle der Mütter, die bisweilen im Moment der Anfallsfreiheit die erfolgreiche Therapie bewußt oder unbewußt sabotieren, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden. Die Erfahrungen von Strotzka u. Werbenjak hierüber können wir auch an unserem Krankengut bestätigen.

Gegen die Annahme, daß die den Anfällen zugrunde liegenden pathophysiologischen cerebralen Vorgänge auch das Wesen des Kindes verändern, spricht in diesem Fall die Beobachtung, daß das hirnelektrische Bild nach Aussetzen der Anfälle immer noch pathologisch ist. Die Medikamente spielen sicherlich nur insofern eine Rolle, als sie das Symptom Anfälle beseitigen. Hierfür wäre die Tatsache anzuführen, daß z. B. unter Tridionbehandlung, die auf die Anfälle keinen Einfluß hatte, auch keine Änderung des psychischen Verhaltens eintrat.

Im wesentlichen gleiche Beobachtungen machten wir an 17 weiteren Patienten, von denen alleine 11 eine Pyknolepsie hatten. Bei 3 Kindern lag eine Residualepilepsie mit generalisierten Krämpfen, meist morgens in der Schule auftretend, vor. Die restlichen 4 hatten Grand-Mal- und Petit-Mal-Anfälle im Rahmen einer genuinen Epilepsie.

In die *zweite Gruppe* ließen sich 13 Patienten einordnen, bei denen große Anfälle im Vordergrund standen. Der folgende Fall ist in bezug

auf das Verhalten nach erfolgreicher antiepileptischer Therapie repräsentativ für alle übrigen.

Fall 15. Maria H. (9 Jahre). Keine familiäre Anfallsbelastung. Frühgeburt von 2000 g, die sich psychomotorisch etwas verzögert entwickelt und mit 6 Jahren den ersten generalisierten, tonisch-klonischen Krampfanfall aus dem Schlaf heraus bekommt. In der Folge treten monatlich nächtliche Anfälle mit Zungenbiß und Einnässen auf und geben den Anlaß zur stationären Abklärung. Es handelt sich um ein körperlich kräftiges Mädchen ohne neurologischen Befund. Luftencephalographie ebenfalls o. B. Im EEG im Rahmen einer Dysrhythmie generalisierte 2/sec spikes und waves. Die Intelligenzleistungen liegen mit einem I. Q. von 72 unter der Norm. Im Wesen ist das Mädchen umständlich, träge, kann jedoch auch auf Station recht reizbar und enthemmt werden und selbst ältere Jungen verprügeln.

Interessant ist nun die Beobachtung der Mutter, daß Maria jedesmal am Tag vor Herannahen eines nächtlichen Anfalls verstärkt reizbar, launenhaft und zornig sei und manchmal über Kopfweh klage, so daß man schon vorher sagen könne, in welcher Nacht man mit einem Anfall rechnen müsse. Am nächsten Tag sei sie dann wesentlich ruhiger und ausgeglichener.

Therapeutisch verabfolgten wir zunächst Luminal bis zu 0,25 g p.d. ohne Effekt. Dann gingen wir auf Zentropil über, das auch bei 0,3 g p.d. in Kombination mit 0,1 g Luminal sowohl auf die Zahl der Anfälle als auch auf das Wesen des Kindes ohne Wirkung blieb. Erst nach Umsetzen auf Mesantoin (0,7 g p.d.) ist das Mädchen seit 9 Monaten anfallsfrei. Psychisch wirkt sie jetzt etwas läppisch und enthemmt, macht jedoch in der Schule gute Fortschritte.

Da sich eine etwa monatliche Anfallsrhythmik herausgebildet hatte, ist die Angabe der Mutter, daß „um die Zeit der Anfälle" das Kind jetzt mehrere Tage äußerst umtriebig und gereizt sei, ohne daß es zu einem Anfall komme, sehr wesentlich. Ein in dieser Zeit abgeleitetes EEG zeigte eine deutliche Verstärkung der Krampftätigkeit über der Hirnrinde.

Es handelt sich also um eine Patientin mit wahrscheinlich genuiner Epilepsie, bei der sich der herannahende Grand-Mal Anfall jedesmal durch einen eintägigen Verstimmungszustand mit erhöhter Reizbarkeit, Umtriebigkeit und Affektinkontinenz einleitete. Nach erfolgreicher Therapie ist das pathologische Verhalten auf 3—4 Tage verlängert, es fehlt ihm jedoch die „Krönung" durch den Anfall, der es auf dramatische Weise abschließt. Statt dessen klingt der Verstimmungszustand, der intensiver ist, nur langsam in ein affektives und motorisches Normalniveau aus.

Bei anderen Patienten dieser Gruppe, die das gleiche Verhalten erkennen ließen und bei denen wir medikamentös eine nun schon über 1 Jahr anhaltende Anfallsfreiheit erzielen konnten, zeigte sich, daß die in Vertretung der Anfälle erscheinenden Verstimmungen — meist in Richtung erhöhter Reizbarkeit und Unruhe — im Laufe der Zeit an Intensität verloren und bei 3 Fällen schließlich völlig verschwanden.

Ein Patient zeigte 10—14 Tage vor etwa zweimonatlich rezidivierenden rechtsbetonten Anfällen ein schweres Stottern, ferner einen rechtsseitigen Blinzeltic, beides bis zum Anfall kumulierend, um danach fast völlig zu verschwinden. Dieses Phänomen erschien ebenfalls paroxysmal über drei Wochen anhaltend zum Zeitpunkt der erwarteten, aber medikamentös beseitigten Anfälle.

Gegen eine direkte Auslösung durch Medikamente spricht der Umstand des krisenhaften Auftretens der Verstimmungszustände, ferner die Tatsache, daß die gleichen Erscheinungen sowohl bei Mesantoin als auch bei verschiedenen anderen Antiepileptica, einschließlich Luminal, zu beobachten waren, sofern sie anfallsbeseitigend wirkten.

Die *dritte Gruppe* von 4 Kindern zeichnet sich dadurch aus, daß bei allen psychomotorische Anfälle (Dämmerattacken, Meyer-Mickeleit, Oral-Petit-Mal, Hallen) bestehen. Sie hoben sich aus der Zahl von 15 Kindern mit psychomotorischen Anfällen dadurch hervor, daß sie nur unbefriedigend auf die Therapie ansprachen und sich unter erfolgreicher Behandlung psychisch erheblich veränderten. Hierzu ein typischer Fall:

Fall 95. Ursula S. (15 Jahre). Keine familiäre Krampfbelastung, der Vater ist jedoch ausgesprochener Enechetiker. Mit 9 Monaten, 1 Jahr und 1¼ Jahren je einen als *„Zahngichter"* gedeuteten tonisch-klonischen Krampfanfall im Rahmen fieberhafter Infekte *als Wetterleuchten der erst 10 Jahre später hereinbrechenden psychomotorischen Epilepsie.* Die dann auftretenden Anfälle werden vom Hausarzt erst als *Nabelkoliken*, später als *Schluckkrämpfe fehlgedeutet.* Nach Hinzutreten tonischer Proxysmen mit Bewußtlosigkeit und Zyanose wird erst der Verdacht auf ein epileptisches Geschehen ausgesprochen. Psychisch war das Mädchen nach der Schilderung der Eltern *bis zum 10. Jahr* sehr *sensibel, nervös* und *zappelig*, bot jedoch ordentliche Schulleistungen und kam auch in der höheren Schule gut mit. Die „Nervosität" machte mit etwa 12 Jahren langsam einer — wie es den Eltern schien — größeren Umsichtigkeit und besseren Konzentrationsfähigkeit Platz. Erzieherisch bestanden keine Schwierigkeiten.

Bei der ersten klinischen Untersuchung *mit 13 Jahren* wirkte das Kind bereits *leicht verlangsamt, umständlich* und etwas klebrig. Kein neurologischer Befund. Im EEG Temporallappenfocus links, später auch rechts. Die Anfälle traten wellenförmig mit Kumulationspunkten um die Periode auf und variierten von leichten Schluck- und Schmatzbewegungen oder anderen Automatismen ohne sicheren Bewußtseinsverlust bis zu den beschriebenen tonischen Anfällen mit Bewußtlosigkeit und Cyanose. Therapeutisch unternahmen wir zunächst einen Versuch mit Zentropil, das wir bis zum Auftreten von Nebenerscheinungen (Ataxie und Schwindel) steigerten (0,3 g p. d.), um dann mit 0,25 g p. d. unter der für die Patientin unverträglichen Dosis zu bleiben. Die Anfälle verschwanden hierdurch nicht völlig, gingen jedoch in der Häufigkeit zurück und beschränkten sich auf die leichteren Paroxysmen ohne Bewußtseinsverlust.

So erfreut dies von den Eltern registriert wurde, um so besorgter bemerkten sie, wie sich *das Wesen des Kindes veränderte.* Was vorher lediglich dem Arzt und auch hier nur in Andeutungen aufgefallen war, schob sich nun grob in den Vordergrund. Das Mädchen wurde *starrköpfig, trotzig, verschlossen und erheblich verlangsamt. Die Schulleistungen sanken infolge seiner Interesselosigkeit und Stumpfheit rapide ab.* Therapeutisch wurde nun Zentropil durch Mesantoin in steigender Menge bis zum Auftreten von Dösigkeit ersetzt (0,7 g p. d.). Bei dieser Dosierung war das Kind „zum Sprechen zu faul" jedoch anfallsfrei. Mit geringerer Dosierung immer noch orale Petit-Mal-Anfälle, wenn auch weniger als unter Zentropil.

Versuchsweise setzten wir nun alle Medikamente langsam ab. Danach kam es zum *Auftreten gehäufter schwerer tonischer Anfälle.* In den anfallsfreien Pausen aber war das Mädchen wesentlich ausgeglichener, als unter der Therapie und *die schwere*

Wesensveränderung mit Erziehungsschwierigkeiten und Schulversagen trat wieder in den Hintergrund. Dieser Wechsel war beliebig reproduzierbar und nicht zu durchbrechen.

Hier ist die Trennung zwischen toxisch medikamentöser Wirkung und psychischer Veränderung, die in Vertretung der Anfälle auftritt, schwierig. Beides ist denkbar und die gleiche therapeutisch unglückliche Situation besteht auch bei gewissen Fällen mit psychomotorischer Epilepsie im Erwachsenenalter. Die Tatsache, daß die geschilderten Veränderungen nicht nur bei verschiedenen Hydantoinen, sondern auch bei chemisch völlig anders struktuierten Antiepileptica wie z. B. dem Phenylacetylharnstoff (Phenurone) beobachtet werden, legt doch den Gedanken nahe, ob hier nicht tatsächlich *medikamentös steuerbare Verschiebungen von motorischen Manifestationen in psychische vorliegen.*

Die Versuchung ist groß, eine Modellvorstellung in der Art zu schaffen, daß es beim Epileptiker zu einer krisenhaften Umsteuerung der einseitig assimilatorischen Stoffwechseltendenz im Anfall kommt (SELBACH), während im Fall der Unterdrückung der abrupten Entladung der Ausgleich durch eine zeitlich gedehnte psychische Krise stattfindet. Es muß aber ausdrücklich betont werden, daß nur ein Teil der kindlichen psychomotorischen Epilepsien in dieser Weise reagiert, so daß die oben beschriebenen Beobachtungen zwar zu Hypothesen verlocken können, aber eine Verallgemeinerung — wenigstens vom Klinischen her — verbieten.

Die *vierte Gruppe* ist psychopathologisch eindeutig abgegrenzt und hat praktisch ebenfalls große Bedeutung, obwohl sie selten ist. Es handelt sich um die im Verlauf einer antiepileptischen Behandlung auftretenden echten Psychosen. Für das Erwachsenenalter hat DITFURTH einen Fall veröffentlicht, im Kindesalter fanden wir bisher darüber keine Literatur. Der bei uns beobachtete Fall sei kurz angeführt.

Fall 191. Margarete R. (11 Jahre). Der Bruder der Mutter ist ein Sonderling, keine familiäre Anfallsbelastung. Geburt und frühkindliche Entwicklung unauffällig. Mit 4 Jahren erstmals Petit-Mal. Im gleichen Jahr Hinzutreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Mit 10 Jahren langsame Häufung der großen Anfälle, die vor der Einweisung wöchentlich mehrmals auftreten. Das Kind ist erzieherisch schwierig durch rasch wechselnde Stimmungen, Ungehorsam und Reizbarkeit, aber *nie grob auffällig oder psychotisch.* In der Schule *eine der besten Schülerinnen.* Bis zur Aufnahme keine antiepileptische Therapie.

Es handelt sich um ein gut entwickeltes accelleriertes Mädchen, bei dem intern und neurologisch kein krankhafter Befund besteht. Luftencephalographie o. B. Im EEG Dysrhythmie mit generalisierten Krampfpotentialen. Intelligenz nach Binet-Simon über dem Durchschnitt. Psychisch im Anfang scheu und zurückhaltend, nach einigen Tagen aufgeschlossener und zeitweise etwas distanzlos. Keine Züge einer enechetischen Wesensveränderung. Fast täglich werden auf Station Grand-Mal- und Petit-Mal-Anfälle beobachtet.

Therapieversuch mit Mesantoin in steigenden Dosen. Nach vorübergehendem Petit-Mal Status von mehreren Stunden kommt es zu zahlenmäßiger Reduktion

der großen und kleinen Anfälle. 5 Tage nach Therapiebeginn liegt das Kind morgens mit süffisantem Lächeln im Bett, benimmt sich geziert, ist jedoch zeitlich und örtlich orientiert. Gegen Mittag tritt ein auffälliger Enthemmungszustand auf, das Mädchen drängt aus dem Bett, spricht jeden Erwachsenen an und sagt u. a. folgendes zum Vf.: „*Meine Mutter ist im Himmel bei den Engelchen ... vielleicht krieg' ich Flügel, da flieg ich hin und geb' ihr ein Küßchen ..... die Bärbel* (Bettnachbarin) *hat gezaubert, daß ich zweimal auf den Hinterkopf gefallen bin, sie hat nämlich gläserne Augen ... am 24. Dezember werden meine diamantenen Augen geputzt*". Beim Aufsetzen der Haube zur Durchführung eines EEG: „*Fängst du mir Läuse? Ich will die Mäuse pfeifen hören und mein Gehirn muß Wurzeln kriegen... anderer Leute Gehirne haben gewurzelt, aber meines nicht ... die Schwester Elisabeth ist mein Goldschatz, sie hat so muffige Beine und du hast ein zartes Häutlein...*" und auf die Brüste der Schwester deutend: „*die hat große Eier und rote Lippen zum Küssen*" usw. Gegen Abend wird das Kind immer erregter, schreit laut, kratzt, beißt und faucht und muß medikamendös stark sediert werden. In den folgenden Tagen steigern sich die *Beeinträchtigungsideen* und wechseln mit *heftigen Aggressionen*. Einmal kriecht sie beim Überfliegen der Klinik durch ein Verkehrsflugzeug in *wahnhafter Verkennung* der Situation, wimmernd unter das Bett, weil sie glaubt, daß Flugzeuge zum Fenster hereinkommen und ist stundenlang nicht zu beruhigen. Dabei ist das Kind *stets allseitig orientiert*. Bemerkenswert ferner, daß es *auch im psychotischen Zustand häufig zu kleinen Anfällen kommt*.

Nach medikamentöser Umstellung auf Antisacer comp. Abklingen der Krise und Entlassung nach 17tägiger Anfallsfreiheit und relativ unauffälligem psychischem Verhalten. Zu Hause psychisch wesentlich schwieriger als vorher bei 14täglich auftretenden großen Anfällen und häufigen Äquivalenten. *Nach 4 Wochen erneuter Ausnahmezustand*, in dem das Kind schwer aggressiv wird, *seine Geschwister mit dem Messer bedroht* und eines abends in einem hochgradigen Erregungszustand *aus dem Fenster des 2. Stockwerkes in den Hof springt*.

Bei einem zweiten Patienten (Fall 204, Walter Sch. 8 Jahre) trat unter Luminal (0,3 g p. d.) ein 4 Tage anhaltender schwerer Erregungszustand mit Aggressionen gegen Mitpatienten und Schwestern auf, so daß eine vorübergehende Verlegung in eine geschlossene Abteilung erforderlich wurde. Der Junge war wegen frontaler Adversivanfälle aufgenommen worden und entwickelte 8 Tage nach Sistieren der Anfälle diesen schweren Ausnahmezustand.

Zusammenfassung.

Neben der manchen Epilepsieformen eigenen therapieunabhängigen Wesensveränderung kommt es bei etwa $^1/_3$ aller kindlichen Epilepsien im Verlauf einer erfolgreichen Anfallstherapie zu psychischen Veränderungen, die sich in 4 Gruppen zusammenfassen lassen. Eine sichere Abhängigkeit von der Art und Dosis der angewandten antiepileptischen Medikamente konnten wir nicht feststellen, dagegen bestehen enge Beziehungen zu dem Verschwinden der Anfälle und zu den verschiedenen Epilepsieformen.

Die *erste Gruppe* betrifft vorwiegend Kinder mit pyknoleptischem Petit-Mal. Hier kann *die psychologisch verständliche Änderung der Verhaltensweise der Kinder*, die wir im wesentlichen auf die Häufung der

Anfälle und die sich daraus ergebenden Schwierigkeiten mit der Umwelt zurückführen, *durch therapeutische Beseitigung der Anfälle verschwinden.*

In der *zweiten Gruppe* kommt es nach therapeutischer Anfallsfreiheit *zu krisenhaften Wesensveränderungen um die Zeit der zu erwartenden Anfälle* im Sinne einer *erhöhten Reizbarkeit und Umtriebigkeit*, oft mit körperlichen Symptomen, wie allgemeinem Unbehagen und Kopfschmerzen, verbunden. Es läßt sich zeigen, daß *nach konsequent durchgeführter Therapie die Intensität der Krisen nachläßt.* Bei manchen Patienten verschwinden sie völlig.

Die *dritte Gruppe* betrifft *ausschließlich Kinder mit* einer bestimmten Anfallsform, der *psychomotorischen Epilepsie.* Hier ist der Zusammenhang einer Verstärkung der meist schon vorhandenen enechetischen Wesensveränderung mit der medikamentösen Anfallsprophylaxe deutlich und die *therapeutische Möglichkeit einer Verschiebung von somatisch-motorischen Manifestationen in psychische* ganz eklatant.

Bei den der *vierten Gruppe* zugehörigen Kindern treten im Verlauf einer antiepileptischen Therapie *Psychosen oder Ausnahmezustände* auf. Eine ambulante Weiterbehandlung ist in diesen Fällen nicht vertretbar, da es auch nach Abklingen der Phase jederzeit zu einer neuen Krise kommen kann. Die Entscheidung liegt hier zwischen Behandlung in geschlossener Abteilung oder Anstalt und therapeutischer Resignation.

Das psychische Verhalten der Kinder unter der Therapie stellt also ein wichtiges Kriterium in der Beurteilung des Behandlungserfolges dar. Besondere Beachtung verdienen die Fälle, bei denen sich in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Verschwinden der Anfälle schwere Störungen der Verhaltensweise oder Psychosen ausbilden. Bei diesen Kindern zeigt sich, daß die moderne Therapie nur eine *Anfalls*prophylaxe darstellt und daß Anfallsfreiheit noch nicht mit Heilung gleichgesetzt werden darf.

Literatur.

Bridge, E. M.: Epilepsy and convulsiv disorders in children. New-York: Mc. Graw-Hill 1949. — Ditfurth, v. H.: Der Nervenarzt **24**, 8 (1953). — Gibbs, F., u. E. Gibbs: Atlas of Elektroencephalographie 1952. — Hallen, O.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **171**, 236 (1954). — Janz, D., and A. Matthes: Suppl. Annales Paediatrici (im Druck). — Meyer-Mickeleit, R.: Der Nervenarzt **24**, 8 (1953). — Werbenjack, E., u. H. Strotzka: Wien. Z. Nervenheilk. **IV**, 4 (1953).

Dr. med. Ansgar Matthes, Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 175—196 (1955).

Aus der Infektionsabteilung der Universitäts-Kinderklinik Graz
(Vorstand: Prof. Dr. E. Lorenz).

Klinische Beiträge zur Masernencephalomyelitis.

Von

E. Lorenz und H. Kaloud.

(Eingegangen am 14. Februar 1955.)

Unter den diffusen Herdencephalitiden, bzw. Encephalomyelitiden im Kindesalter kommt in neuerer Zeit wohl jenen die größte praktische Bedeutung zu, welche einerseits im Anschluss an die Pockenschutzimpfung, andererseits im Zusammenhang mit einer Erkrankung an Masern auftreten. Demgemäß liegen auch aus den letzten 2—3 Jahrzehnten gerade auf diesem Gebiete, besonders in der deutschen Literatur, umfangreiche Abhandlungen vor. Die Annahme Putnams, daß die Häufung dieser als para- bzw. postinfektiös zu bezeichnenden Erkrankungen nur auf eine bessere und feinere Diagnostik zurückzuführen sei, erscheint uns nicht gerechtfertigt, da ein derart einprägsames Krankheitsbild auch früher von sorgfältigen Beobachtern kaum hätte übersehen werden können.

Ab dem Jahre 1724, in welchem Nebel bei einer 40jährigen Frau eine nach Masern auftretende Augenmuskellähmung beschrieben hatte und dem Jahre 1790, als Lucas bei einem 23jährigen Mädchen schlaffe Paraplegien, Blasenmuskellähmung und Obstipation beobachten konnte, finden wir — abgesehen von der ausländischen Literatur der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts — nur sporadisch kasuistische Mitteilungen. Auch in den Abhandlungen von Koplik und Barker suchen wir nach diesbezüglichen Hinweisen vergebens, und Ker berichtet noch im Jahre 1920 über 12000 aufeinanderfolgende Masernfälle mit nur einer einzigen Komplikation (transversale Myelitis bei jungem Erwachsenen).

Vergleichen wir damit einige Veröffentlichungen jüngeren Datums (Tabelle 1), so ergibt sich, daß die Annahme einer zunehmenden Krankheitsbereitschaft der nervösen Zentralorgane nach Masern berechtigt ist.

Unter diesen Umständen nimmt es nicht Wunder, daß auch auf der, der Grazer Universitäts-Kinderklinik angeschlossenen, relativ großen Infektionsabteilung in den letzten Jahren Encephalomyelitiden nach Masern nicht mehr zu den ausgesprochenen Seltenheiten gehörten. Während es sich aber dabei meist um Einzelfälle handelte, trat im Frühling 1954 plötzlich eine bis dahin nie gesehene, geradezu epidemieartige Häufung an Erkrankungsfällen auf. Deshalb, und nicht zuletzt wegen ihrer eigenartigen Symptomatologie und des manche Besonderheit bietenden Verlaufs erscheinen uns diese Fälle — trotz der bereits vorliegenden Literatur — durchaus mitteilenswert. Auch glauben wir, mit

Tabelle 1.

Autor	publiziert	Anzahl der Fälle	davon tödlich
Ford	1928	125 (Zusammenstellung)	12 (10%)
Brodtmann	1939	14 (Leipzig 1921—1935)	2 (14%)
Hamilton u. Hanna	1941	285 (44 Eigenbeobachtungen)	58 (20%)
Jacobsson u. Holmgren	1949	48 (Eigenbeobachtungen)	5 (10%)
Sawchuk und Mitarbeiter	1949	50 (14 Eigenbeobachtungen 1946 i. Philadelphia)	16 (32%)
Fox und Mitarbeiter	1953	77 (Milwaukee 1927—1951)	22 (28%)

folgender Abhandlung einiges zur Klärung der Ätiologie und Pathogenese beitragen zu können.

Die Erkrankungen (10 Fälle) betrafen durchwegs Kinder im Alter von 4 bis 11 Jahren und zwar 4 Knaben und 6 Mädchen. Sie stammen entweder aus der Stadt selbst oder deren Umgebung. Der erste Patient wurde am 15. Januar, der letzte am 6. Mai 1954 aufgenommen; seither haben wir das Krankheitsbild nicht mehr beobachten können.

I. Kasuistik.

Fall 1. Waltraud R., geb. am 27. 11. 1949, Prot.-Nr. 382. Familienanamnese unauffällig, Geburt und bisherige Entwicklung normal, noch nie krank gewesen.

Am 31. Dezember 1953 katarrhalische Erscheinungen mit hohem Fieber, 3 Tage darauf typisches Masernexanthem. Nach weiteren 11 Tagen subfebrile Temperaturen, Schlaflosigkeit und Mißlaunigkeit; auffallende Schwäche und ziehende Schmerzen in den Beinen.

Bei der Aufnahme am 15. Januar 1954 macht das Kind einen schwerkranken apathischen Eindruck, ist jedoch bei klarem Bewußtsein. Kopf und Rumpf können nicht gehoben werden; der Muskeltonus der unteren Extremitäten, die hyperästhetisch sind, ist stark herabgesetzt, wobei lediglich die Füße etwas bewegt werden können; die Funktion des rechten M. deltoideus aufgehoben, auch besteht Gaumensegelparese. Incontinentia alvi et urinae. Nackensteifigkeit, Fehlen der Patellarsehnenreflexe beiderseits, Achillessehnenreflexe ganz schwach auslösbar, Bauchdeckenreflexe lediglich im linken oberen Quadranten eben nachweisbar, Babinski-Zeichen negativ.

Im wasserklaren Liquor Druck normal; 35/3 Lymphocyten; Pandy-Reaktion positiv, Brandberg 50 mg-%, die Mastixkurve zeigt im mittleren und höheren Verdünnungsbereich stärkste Ausflockung; Zuckerwerte im Rahmen der Norm. (Tabelle 3 zeigt den Verlauf der Eiweiß- und Zellwerte im Liquor während der Behandlungszeit). Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 3/4 n.W. Im Blutbild 10200 Leukocyten (4% Stabkernige, 59% Segmentierte, 33% Lymphocyten und 4% Monocyten). Harn unauffällig. Im EKG ausgeprägte Zeichen für organische Herzmuskelschädigung.

Behandlung. Fremdblutinjektionen; Aureomycin (später Penicillin); Cedilanid und Kreislaufmittel; Pyridoxin, Multovit und Cebion; heiße Kompressen, dann Überwärmungsbäder und Bewegungsübungen.

Nach 7 Tagen ist die Gaumensegelparese nicht mehr nachweisbar, Kopf kann gehoben werden. Eine Woche später ist auch der rechte Deltamuskel wieder funktionstüchtig; sämtliche Sehnenreflexe der schlaff gelähmten unteren Extremitäten fehlen, auch ist die Rumpfmuskulatur noch ohne Innervation. Nach 5 Wochen setzt sich das Kind zum erstenmal im Bett selbständig auf; zugleich ist auch die

Mastdarmlähmung behoben, eingenäßt wird wesentlich seltener. Anfang März ist die Harnblasenfunktion normal, die grobe Muskelkraft der Beine bereits vorhanden, bei noch fehlenden Sehnenreflexen; die Patientin macht ihre ersten Gehversuche mit Rollstützen. Gegen Mitte des Monats zwar noch unbeholfenes, aber selbständiges Schreiten; Sprache auffallend schleppend und verwaschen. Am 1. April, dem Tag der Entlassung, ist der Patellarsehnenreflex links auslösbar, ebenso die Bauchdeckenreflexe in beiden rechten Quadranten.

Bei den Nachuntersuchungen im Mai und Juni 1954 erscheint das Kind psychisch normal, die Sprache unauffällig. Die motorische Kraft ist in allen Muskelgruppen zurückgekehrt, keine Atrophie. Die linksseitigen Bauchdeckenreflexe sowie der rechte Patellarsehnenreflex fehlen noch, Achillessehnenreflexe angedeutet. Eine mittelgradige Parese besteht im rechten M.quadriceps und im gleichseitigen M.triceps surae. EEG am 12. 5.: Weitgehend fortgeschrittenes Rückbildungsstadium nach Encephalitis; am 23. 6.: Völlig normalisiert.

Epikrise. Bei einem $4^1/_{12}$ Jahre altem Mädchen kommt es 11 Tage nach Ausbruch des Masernexanthems zu einer Encephalomyelitis, bei welcher die Rückenmarkssymptome überwiegen. Neben einer schlaffen Lähmung beider unteren Extremitäten mit fehlenden Sehnenreflexen kommt es auch zu einer solchen der Rumpf- und Nackenmuskulatur, des rechten M. deltoideus sowie von Blase und Mastdarm. Innerhalb von 4 Monaten auffallend rasches Schwinden der Krankheitssymtome.

Fall 2. Wolfgang H., geb. am 9. 1. 1947, Prot.-Nr. 416. Eltern und Geschwister gesund, als fünftes Kind normal geboren, bisherige Entwicklung unauffällig; vor 2 Jahren Scharlach.

Am 1. März hohes Fieber mit Bronchitis, Lichtscheu und Schnupfen. 4 Tage später Masernexanthem, welches nach einer Woche wieder schwindet. Am 9. März Brechreiz und Erbrechen, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, Appetit schlecht, es bestehen Kopfschmerzen. Am Tage der Einweisung Muskelzuckungen im Gesicht und an den oberen Extremitäten, welche aber frei beweglich bleiben. Starke Schweißausbrüche, Kind ist unruhig und klagt über Doppelbilder.

Bei der Aufnahme am 13. März ist Patient psychisch teilnahmslos, somnolent. Muskeltonus allgemein herabgesetzt. Triceps-, Patellar- und Achillessehnenreflexe fehlen, ebenso Bauchdecken- und Cremasterreflex; Babinski-Zeichen negativ, Peroneus-Reflex rechts positiv. Die Muskulatur der Extremitäten schlaff paretisch. Temperatur 37,7°.

Liquor klar, Druck normal; 4/3 Zellen; Pandy und Nonne-Apelt negativ, Brandberg 13 mg-%, Mastix- und Goldsolkurve ohne pathologischen Befund; Zucker Spur erhöht. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 40/61 n.W. Leukocyten 10600 (Eosinophile 1%, Stabkernige 3%, Segmentierte 65%, Lymphocyten 26% und Monocyten 5%). Harn o. B. Wa.R. negativ.

Behandlung. Hypertone Traubenzuckerlösung mit Vitamin C intravenös, Percorten, Pyridoxin, Kreislaufmittel und Penicillin; später Bäder und Bewegungsübungen.

Nach einer Woche Krankenhausaufenthalt sind der linke Patellarsehnen-, der Cremaster- und die oberen Bauchdeckenreflexe wieder auslösbar, die Muskelhypotonie wesentlich gebessert; Somnolenz, Doppelbilder und fibrilläre Zuckungen nicht mehr vorhanden. Nach weiteren 3 Tagen Peroneusreflex negativ, sämtliche übrigen Reflexe positiv; keine Sensibilitätsstörungen. Kind sitzt bereits im Bett auf, zeigt jedoch ein auffallendes Schwanken. Finger-Nasen- sowie Knie-Hackenversuch bestätigen den Verdacht einer Bewegungsataxie. Nach 3 Wochen macht der Knabe

bereits selbständige Gehversuche, wobei noch eine mäßige Ataxie, jedoch nicht vom cerebellaren Typ, erkennbar ist. Die Sehnenreflexe, bis auf den Achillessehnenreflex, der klonusartig abläuft, weiterhin normal auslösbar. Im EEG leichte diffuse Schädigung des Gehirns. Am 14. 5. gebessert entlassen.

Nachuntersuchung Ende Juni: Nach Angabe der Mutter sei das Kind auffallend nervös und ängstlich. Die Motorik sämtlicher Muskelgruppen ist einwandfrei; Patellar- und Achillessehnenreflexe sind links mehr als rechts gesteigert, die übrigen normal auslösbar, pathologische Reflexe fehlen. Keine Sensibilitätsstörungen, keine Ataxie. Im EEG völlige Normalisierung der Hirnaktivität.

Epikrise. 5 Tage nach Beginn des morbillösen Exanthemstadiums treten bei einem 7 Jahre alten Knaben Erscheinungen einer Encephalomyelitis auf. Neben Ausfällen, die auf eine Erkrankung des Großhirns und einzelner Hirnnerven schließen lassen, stehen auch hier myelitische Symptome im Vordergrund. Bis auf eine leichte psychische Alteration und gesteigerte Sehnenreflexe der unteren Extremitäten sind nach 3 Monaten keine Ausfallserscheinungen mehr zu beobachten.

Fall 3. Johann Sch., geb. am 28. 2. 1943, Prot.-Nr. 648. Familienanamnese unauffällig, bisherige körperliche und geistige Entwicklung durchaus normal. Mit 9 Jahren angebliche Mittelohrentzündung, kurz darauf Tonsillektomie und Adenotomie, noch nie ernstlich krank gewesen. Kurzsichtigkeit.

Am 13. März 1954 Prodromalerscheinungen, 48 Std später Masernexanthem. Am 21. März fällt der Mutter auf, daß der Knabe die Beine nicht mehr bewegen kann, und die Kraft in Armen und Händen versagt. Es bestehen geringes Fieber und gelegentlich Erbrechen. Der zugezogene Arzt muß wegen fehlender spontaner Miktion katheterisieren.

Tags darauf (22. März) wird das Kind auf unserer Klinik aufgenommen. Es ist in gutem Ernährungszustand, Knochenbau und Muskulatur sind normal entwickelt. An der Hautdecke noch Masernpigmentierung. Es besteht ausgeprägte Somnolenz. Deutliche Nackensteifigkeit mit positivem Kernig- und Lasègueschem Phänomen. Sehnenreflexe der unteren Extremitäten, Cremaster- und Bauchdeckenreflexe sind vollkommen erloschen, an den oberen Extremitäten schwach auslösbar. Beide Beine sind schlaff gelähmt, der Patient kann sich nicht aufrichten, der Muskeltonus der Arme etwas erhöht. Stuhl- und Harnverhalten. Atmung deutlich erschwert, oberflächlich, Expectoration kraftlos. Über beiden Lungenflügeln klingende Rasselgeräusche; dumpfe Herztöne bei ausgeprägter Tachykardie.

Lumbalpunktion: Druck des wasserklaren Liquors erhöht; 136/3 Zellen, davon 133/3 Lymphocyten; Pandy-Reaktion deutlich positiv, Brandberg 99 mg-%! Nonne-Apelt mit deutlichem Ring, die stärkste Ausflockung bei der graphisch wiedergegebenen Mastixkurve im linken Netzbereich; Zucker normal. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 29/46. 12000 Leukocyten mit 2% Stabkernigen, 72% Segmentierten, 24% Lympho- und 2% Monocyten. Im Harn Albumen opal, im Sediment reichlich weiße, vereinzelt rote Blutkörperchen und Nierenepithelien. Das EKG ergibt ausgeprägte Zeichen für toxische Herzmuskelschädigung.

Behandlung. Gamma-Globulin; Antibiotica; Herz- und Kreislaufmittel; Sauerstoffbeatmung bzw. „Eiserne Lunge"; Pyridoxin, Multovit und Cebion; Dauerkatheter mit Blasenspülungen und Einläufe; heiße Kompressen, später Bäder und Bewegungsübungen.

2 Tage nach der Krankenhausaufnahme ist das Kind ausgesprochen soporös. Beide Mm. deltoidei nun ebenfalls schlaff gelähmt; Biceps- und Tricepssehnenreflex fehlen. Gelegentlich klonische Krämpfe in Unterarmen und Händen. Da auch die

Atmung eine Verschlechterung aufweist (Intercostalmuskulatur völlig inaktiv, Zwerchfell zeigt nur ganz schwache Exkursionen), kommt das Kind in die „Eiserne Lunge". Am 26. März — die künstliche Beatmung kann schon zeitweise abgestellt werden — ist die Funktion des Zwerchfells bereits gebessert, die Expectoration kräftiger. Bis auf mäßige Spastizität im rechten Unterarm und gerade erkennbares Flexionsvermögen der gleichseitigen Finger, sind Rumpfmuskulatur und sämtliche Extremitäten schlaff gelähmt. Da das Kind ansprechbar ist, wird eine Sensibilitätsprüfung durchgeführt: Hautoberfläche bis zum Rückenmarkssegment C_4 an- bzw. hypaesthetisch, darüber Hyperalgesie. Als Ausdruck gestörter venöser Zirkulation und fehlender Vasokonstriktion Ödeme über dem Sacrum und an den Beinen. Ab 27. März Sensorium völlig klar, beide Unterarme können geringgradig gebeugt werden. Am 30. 3., an welchem Tage das Kind die Beatmungsstation verläßt, zeigen die Adductoren der Oberschenkel bereits erkennbare Innervation. Nach weiteren 3 Tagen Exkursionen der Zehen des rechten Fußes, die Finger erreichen den Mund

Der folgende Heilungsprozeß ist ein auffallend rascher. Nach einem Monat verzeichnen wir die erste spontane Miktion, Patient kann sich mit Hilfe des „Galgens", ohne fremde Unterstützung im Bett aufsetzen und ißt bereits selbständig. Bei den Bewegungsübungen im Bade werden die Beine schon recht gut ab- und adduziert, die Kniegelenke bis 45° gebeugt und die Rumpfmuskulatur betätigt. Der Liquor ist saniert, im EEG auch bei Hyperventilation kein sicherer pathologischer Befund.

Anfang Mai fällt auf, daß sich das Sehvermögen des Patienten ganz wesentlich verschlechtert hat. Während die erste daraufhin durchgeführte Fundusuntersuchung bis auf die schon anamnestisch erwähnte Myopie keinen krankhaften Befund erkennen läßt, ergibt sich bei der Wiederholung Ende des Monats eine beiderseitige primäre Opticusatrophie. Die Gesichtsfelder sind konzentrisch eingeschränkt, links und rechts je ein großes Zentralskotom.

Mitte Mai erstmals wieder spontane Stuhlentleerung. Gehversuche mit Rollstützen. Patellarsehnenreflexe normal auslösbar, an den Achillessehnen angedeutet. Im selben Monat noch werden obige Reflexe sehr lebhaft, Babinski positiv. Mit Unterstützung gelingt dem Kinde schließlich auch das Treppensteigen. Seit einigen Wochen auffallend starke Behaarung und Dyshidrosis, vorwiegend an den Beinen. EKG nun unauffällig.

Anfang Juni macht der Knabe bereits kleinere Spaziergänge. Sehnenreflexe nach wie vor sehr lebhaft, Babinski rechts abgeschwächt. Muskulatur der linken unteren Extremität hypertonisch.

Bei der Entlassung am 1. Juli Muskeltonus nicht mehr erhöht, Cremaster- und Bauchdeckenreflexe noch fehlend, die übrigen seitengleich auslösbar. Sämtliche Muskelgruppen sind funktionstüchtig. Störungen der Oberflächen- oder Tiefensensibilität oder ein positives Rombergsches Zeichen nicht nachweisbar. Im EEG keine abnormen Abläufe der Gehirnaktivität.

Anläßlich einer Nachuntersuchung, Januar 1955, finden sich normale statische Funktionen, Sehnenreflexe der Beine sehr lebhaft. Augenfundus: Papille scharf begrenzt, blasser als normal; Gesichtsfeld nicht eingeschränkt, kein Zentralskotom.

Epikrise. Bei einem 11jährigen Knaben kommt es 6 Tage nach Auftreten typischer Masern zu ersten Symptomen einer zentralnervösen Erkrankung. Unter unseren Augen entwickelt sich das Bild einer schweren Myelitis nach Art einer aufsteigenden „Landryschen Paralyse", welche schließlich als komplette Querschnittsläsion im Bereich des Cervicalmarkes imponiert. Wegen bedrohlichen Ausfalles der Intercostal- und Zwerchfellmuskulatur und gleichzeitig bestehender Pneumonie wird

Patient für eine Woche in der „Eisernen Lunge" beatmet. Außerdem bestehen eine Tetraplegie, Blasen- und Mastdarmlähmung, Störungen der Sensibilität und des vegetativen Rückenmarksapparates. Später kommt dazu noch eine beidseitige primäre Opticusatrophie. In einem Zeitraum von 3½ Monaten fast völlige Restitution.

Fall 4. Eduard G., geb. am 10. 12. 1946, Prot.-Nr. 381. Familienanamnese nach Angabe der Mutter völlig unauffällig, normale Geburt. Bisherige körperliche und geistige Entwicklung ohne Besonderheiten, nie ernstlich krank gewesen. Am 22. März Masernexanthem, 4 Tage später Teilnahmslosigkeit, Benommenheit und starrer Blick.

Einweisung am 27. März. Patient ist nicht ansprechbar. Ernährungszustand mäßig, Muskulatur schwach entwickelt. Am Stamm blasse Pigmentierung nach Masern. Pupillen weit, träge Lichtreaktion. Schlaffe Tetraplegie mit völligem Fehlen der Sehnenreflexe an den oberen und unteren Extremitäten, ebenso fehlen Bauchdecken- und Cremasterreflex; Babinski negativ. Mäßige Nackensteifigkeit mit positivem Kernig. Herzgrenzen normal, die Töne laut und frequent; Puls fadenförmig, wechselnd gefüllt. Über den Lungen rechts basal Bronchialatmen mit klingenden, feinblasigen Rasselgeräuschen. Schleimhäute blaß, Zunge trocken und belegt, Tonsillen gering entzündlich verändert.

Die sofort ausgeführte Lumbalpunktion ergibt wasserklaren Liquor, mäßig erhöhten Druck; 50/3 Lymphocyten; Pandy positiv (Brandberg 33 mg-%), Nonne-Apelt: sehr zarter Ring, Goldsolkurve: im mittleren Verdünnungsbereich violetter Farbton.

Behandlung. Herz- und Kreislaufmittel; hypertone Traubenzuckerlösung i.v.; Penicillin; Percorten; Pyridoxin; Sauerstoff- und künstliche Beatmung in der „Eisernen Lunge".

Am folgenden Tag ist der pneumonische Lungenbefund noch ausgeprägter, die Temperatur schwankt zwischen 38 und 39°. Wegen Blasenlähmung Dauerkatheter; kein Stuhlabgang. Puls kaum tastbar, Haut blaß-cyanotisch und kühl. Da die Respiration zeitweise bedrohlich aussetzt, muß Patient auf die Beatmungsstation verlegt werden. Hier kommt, es ohne Wiedererlangung des Bewußtseins, am 30. März zum Exitus letalis.

Obduktionsbefund. Pathol. Institut, Vorstand: Prof. Dr. Th. Konschegg): Harte Hirnhaut stark gespannt, ihre großen Blutleiter frei. Starke Hyperämie der weichen Hirnhäute und insbesondere des Gehirns mit Verbreiterung der Windungen. Rinde und Kerne violett, auf den Schnitten stellenweise Blutungen. Einzelne Blutpunkte sowie eingesunkene Bezirke findet man auch auf den Querschnitten des ebenfalls hyperämischen und ödematösen Rückenmarks, vorwiegend in der grauen Substanz des Halsmarkes. *Histologisch* das Bild einer schweren *Myelitis* mit ausgedehnten, vorwiegend perivasculär angeordneten entzündlichen Infiltrationen in allen Anteilen des Rückenmarks. Ganglienzelluntergang geringen Grades in den Vorder- und Hintersträngen. Gleichartige schwerste entzündliche Veränderungen auch im Bereiche der Medulla. In Schnitten aus den Stammganglien, dem Großhirnmark und -rinde sowie aus dem Kleinhirn das Bild einer mit Blutung einhergehenden, vorwiegend im Marklager entwickelten Encephalitis. An den peripheren Nerven keine Veränderungen. Weiters ausgedehnte, kleinknotige Bronchopneumonie im rechten Unterlappen, interstitielles Lungenemphysem (künstliche Beatmung!), akute Cystopyelitis.

Epikrise. Bei einem 7½ Jahre alten Patienten treten, 4 Tage nach Ausbruch des Masernexanthems, die ersten Erscheinungen einer über-

stürzt verlaufenden postmorbillösen Encephalomyelitis auf. Der Aufnahmebefund zeigt das Bild der voll ausgeprägten „Landryschen Paralyse" mit Beteiligung des Großhirns. Es bestehen tiefes Koma, schlaffe Tetraplegie mit erloschenen Reflexen, Blasen- und Mastdarmlähmung, Atemmuskellähmung und Bronchopneumonie. Tod in der „Eisernen Lunge".

Fall 5. Annemarie F., geb. am 16. 12. 1949, Prot.-Nr. 440. Das 4½jährige Mädchen wurde spontan geboren, war bisher noch nie krank. Körperliche und geistige Entwicklung normal. Am 16. März typisches Masernexanthem, das nach 6 Tagen wieder schwindet. Wegen ständiger subfebriler Temperaturen und starken Hustens am 24. 3. Sulfonamidstoß, worauf das Kind entfiebert, jedoch noch im Bett bleibt. Am 31. März, also 15 Tage nach Ausbruch des Exanthems, ist das Mädchen frisch, spielfreudig und außer Bett. Allerdings klagt es über ziehende Schmerzen in beiden Beinen. Am 1. April beobachtet die Mutter recht unsicheren Gang, der „stelzig wie bei einem Storch" sein soll; es bestehen Gleichgewichtsstörungen. Da am folgenden Tag auch die motorische Kraft der Beine deutlich nachläßt und heftiges Erbrechen auftritt, erfolgt die Einweisung in die Klinik.

Bei der Aufnahme (2. April) findet sich noch eine zarte Pigmentierung der Haut. Ernährungszustand gut, Sensorium frei. Auffallend ist der ataktisch anmutende Gang mit durchgestreckten Knien, womit das Kind anscheinend ein Einknicken der Beine zu verhindern sucht. Muskulatur an Ober- und Unterschenkeln hypertonisch, Mm. quadriceps und triceps surae rechts mehr als links paretisch. Abgeschwächte Bauchdeckenreflexe in beiden unteren Quadranten, fast fehlender rechter Patellarsehnenreflex und Fehlen des gleichseitigen Achillessehnenreflexes. Keine Nackensteifigkeit, Kernig negativ. Die linke Pupille ist weiter als die rechte, normale Reaktion auf Licht und Konvergenz. Sensibilitätsstörungen können nicht festgestellt werden.

Liquor klar, Druck nicht erhöht; 50/3 Lymphocyten; Pandy opal, Brandberg 33 mg-%, Mastix- und Goldsolkurve unauffällig; Zucker nicht erhöht. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 7/21. Bei 14400 Leukocyten 5% Stabkernige, 70% Segmentierte, 20% Lymphocyten, 5% Monocyten. Wa.R. negativ; Tuberkulinprobe: 0,1 Mantoux positiv (BCG-geimpft).

Behandlung. Pyridoxin; Multovit, Cebion; Bewegungsübungen im Bad.

Am dritten Tag der stationären Pflege sind die subfebrilen Temperaturen zur Norm abgesunken. Kind sehr lebhaft, in gutem Allgemeinzustand. Hypertonie der Beinmuskulatur nicht mehr nachweisbar. M. triceps surae nun beiderseits paretisch bei fehlenden Sehnenreflexen. Bereits nach einer Woche ist die Kraft der Wadenmuskulatur rechts wieder normal, links noch etwas abgeschwächt. Der entsprechende Sehnenreflex rechts gerade auslösbar, links fehlend. Bauchdecken- und Patellarsehnenreflexe unauffällig. Im EKG Zeichen für mäßige Herzmuskelschädigung. EEG vom 14. April: Geringe Abnormität. Bei der Entlassung am 17. April Reflexe unverändert, keine Paresen mehr nachweisbar.

Die Nachuntersuchung Anfang Juli ergibt völlig unauffälligen neurologischen Befund, auch das EEG normalisiert, keine psychische Alteration.

Epikrise. Relativ leichte Encephalitis bei einem 4½jährigen Mädchen, 16 Tage nach Ausbruch des Exanthemstadiums der Masern. Klinisch entspricht das Leiden dem Bilde einer Myelitis disseminata im unteren Thorakal- sowie Lumbalmark. Völlige Ausheilung ohne psychische und neurologische Defekte.

Fall 6. Grete P., geb. am 18. 8. 1949, Prot.-Nr. 441. Familie gesund, keine geistigen oder neurologischen Erkrankungen in der Aszendenz. Spontangeburt, bisher normale Entwicklung. Im Oktober 1953 Pertussis. Am 20. März 1954 subfebrile Temperaturen, Erbrechen, Husten und Schnupfen; nach Parazentese beiderseitiger eitriger Ohrfluß. 4 Tage später typisches Masernexanthem. Nach kurzer Entfieberung am 31. März neuerlicher hoher Temperaturanstieg, pneumonischer Lungenbefund, Nackensteifigkeit und Hyperaesthesie an beiden unteren Extremitäten, die nicht mehr bewegt werden können. Am 2. April Einweisung in die Infektionsabteilung.

Innere Organe unauffällig, lediglich Rachen etwas gerötet. Kopf kann ohne Anstrengung und Schmerzen gehoben werden. Keine Nackensteifigkeit, Kernig positiv. Die Kraft der Mm. deltoidei, der Mm. erectores trunci und die der Mm. adductores am Oberschenkel deutlich herabgesetzt, M. iliopsoas funktionstüchtig. Streckung der Unterschenkel rechts erschwert, links unmöglich, Beuger schlaff gelähmt. Zehen beider Füße zeigen nur geringe Plantarflexion. Bauchdeckenreflexe angedeutet, die der Patellar- und Achillessehnen fehlen. Babinski negativ. Miktion und Defäkation nicht beeinträchtigt.

Lumbalpunktion: Druck des klaren Liquors etwas erhöht; 87/3 Zellen, vorwiegend Lymphocyten; positive Pandy-Reaktion, Brandberg 52 mg-%, Goldsol- und Mastixkurve links verschoben; Zucker vermehrt. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 18/25. Blutbild: 8800 Leukocyten (1% Stabkernige, 57% Segmentierte, 34% Lympho- und 8% Monocyten). EKG ohne Anhalt für organische Herzmuskelschädigung. Tbin und Wa.R. negativ. Temperatur 38,5°.

Behandlung. Gamma-Globulin (insgesamt 16 cm³); Pyridoxin und Cebion; Kreislaufmittel; Entlastungspunktionen; Bewegungsübungen im Bade.

Bereits am Tage der Aufnahme Temperaturabfall, fieberfreier Verlauf bis zur Entlassung. Am 5. April Kernig noch positiv, Bauchdecken- und rechter Patellarsehnenreflex auslösbar; an den Mm. deltoidei noch eben nachweisbare Parese, Rumpf- und Beinmuskulatur unverändert schlaff gelähmt. Am nächsten Tag versucht sich Patientin erstmalig im Bett aufzurichten, 2 Tage später selbständiges Sitzen und Stehen mit Unterstützung. Fehlen der Achillessehnenreflexe; M. quadriceps rechts mehr als links innerviert. Die Bewegungsübungen im Bade zeitigen gute Fortschritte, rasche Wiederkehr der Funktionstüchtigkeit der Muskulatur. Während dieser Zeit zeigt das EEG eine für das Alter des Kindes nur leichte Abnormität, ein Herdprozeß oder epileptische Potentiale sind nicht nachweisbar. Bei der Entlassung am 17. April fehlen zwar noch die Achillessehnenreflexe, doch ist in allen Muskelgruppen die motorische Kraft wiedergekehrt, eine Ataxie nicht nachweisbar.

Epikrise. Bei einem nicht ganz 5 Jahre alten Mädchen treten 8 Tage nach Maserneruption schwere Erscheinungen am Zentralnervensystem auf. Neben schlaffen Lähmungen der Beine, der Rumpfmuskulatur und der Mm. deltoidei finden sich auch Sensibilitätsstörungen. Harnblase und Mastdarm in ihrer Funktion nicht beeinträchtigt. Die disseminierte Myelitis, vorwiegend im Thorakal-, aber auch im Cervical- und Lumbalmark lokalisiert, heilt bis auf fehlende Achillessehnenreflexe innerhalb 15 Tagen völlig aus.

Fall 7. Wolfgang G., geb. am 18. 8. 1947, Prot.-Nr. 482. Der bisher gesunde Knabe erkrankte am 25. März mit typischem Masernexanthem, nachdem schon vorher durch einige Tage Husten, Schnupfen und hohes Fieber nachzuweisen waren. Nach Abklingen des akuten Stadiums normale Temperaturen, guter Appetit und

Spielfreudigkeit, weshalb er am 1. April sein Krankenlager verlassen darf. Hierbei fällt aber auf, daß die Beine kraftlos sind und zittern, und daß er bei stelzigem Gang öfter zusammensackt. Am 2. April weitere Verschlechterung des Zustandsbildes. Starke Schmerzen in den fast völlig kraftlosen Beinen, Brechreiz und Erbrechen. Einweisung ins Krankenhaus.

Bei der Aufnahme am Stamm noch eine diskrete Restpigmentierung nach Masern nachweisbar. Muskulatur der unteren Extremitäten ausgesprochen schlaff, Patellar- und Achillessehnenreflexe gesteigert. Eine augenscheinliche Lähmung nicht diagnostizierbar, es bestehen aber Ataxie und Gangstörungen. Mäßiger Meningismus und positiver Kernig.

Liquor ist klar, Druck nicht erhöht; 20/3 Zellen, vorwiegend Lymphocyten; Pandy-Reaktion Spur opal, Brandberg 33 mg-%, Mastix- und Goldsolkurve noch im Rahmen der Norm; Zucker normal. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 19/55. Blutbild: 7700 Leukocyten, davon 2% Eosinophile, 2% Stabkernige, 60% Segmentierte, 32% Lympho- und 4% Monocyten. Tbin und Wa.R. negativ. Temperatur 37,5°.

Behandlung. Kreislaufmittel, Pyridoxin, Bäder und Bewegungsübungen.

Während bei der Aufnahme die Schlaffheit der Muskulatur vorherrschte, bildet sich nach einigen Tagen eine mäßige Spastizität aus. Nach wie vor sind sämtliche Muskelgruppen ohne deutlichen Funktionsausfall. Temperaturen bereits nach 24 Std zur Norm abgesunken. Nach 10 Tagen Klinikaufenthalt ist das Allgemeinbefinden schon recht gut; bei den täglichen Gehversuchen Ataxie nicht mehr auffallend, Reflexe weiterhin sehr lebhaft, Babinski negativ. Das EEG ist für das Alter des Kindes etwas abnorm, Herdprozesse können ausgeschlossen werden, doch bestehen Zeichen für generalisierte Epilepsie. Nach etwa einem Monat ist der kleine Patient tagsüber ständig außer Bett, Gang völlig normal, Reflexe seitengleich und sehr lebhaft. Bei der Entlassung am 6. Mai klinisch völlig wiederhergestellt.

Bei der Nachuntersuchung am 6. Juli kein krankhafter Befund zu erheben. EEG-Verlaufskontrolle ergibt allerdings, daß es bisher noch nicht zu einer völligen Rückbildung der pathologischen Veränderungen kam und eine generalisierte Form der Epilepsie auch diesmal nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Letzte Kontrolluntersuchung am 20. Januar 1955: Beschwerdefrei und kein krankhafter Organbefund. EEG insofern gebessert, als nur noch scharfe, für fokale Entzündungsherdchen verdächtige Abläufe feststellbar sind.

Epikrise. Auftreten der Zeichen einer Encephalomyelitis 8 Tage nach Masern bei einem 7jährigen Knaben. Während anfangs eine Schlaffheit der Muskulatur vorherrschte, bildete sich später eine Spastizität der unteren Extremitäten mit gesteigerten Reflexen aus. Es darf wohl auch hier eine vorwiegende Erkrankung des Rückenmarks mit bevorzugter Beteiligung der spinalen Pyramidenbahnen angenommen werden. Dafür sprechen die gleichmäßige Beteiligung beider Beine und der typische „Scherengang". Auch hier auffallend rasche Ausheilung. Im EEG passager Zeichen für generalisierte Epilepsie.

Fall 8. Marianne K., geb. am 12. 8. 1948, Prot.-Nr. 652. Familiär nicht belastet; seit der Geburt Strabismus convergens; bisherige körperliche und geistige Entwicklung unauffällig. Am 12. April Masernexanthem mit lange anhaltender Subfebrilität. Ab 1. Mai angeblich Schmerzen in den Hand- und Fußgelenken, die aber nicht angeschwollen waren. Einweisung in die Klinik am 5. Mai mit Verdachtsdiagnose Polyarthritis. 2 Tage später Verlegung auf die Infektionsabteilung.

Dem Alter entsprechend entwickeltes Kind mit klarem Sensorium. Sensibilitätsprüfung ergibt keinen Ausfall. Beide unteren Extremitäten schlaff gelähmt, links bis zur Paralyse, rechts Paresen. Betroffen sind vor allem die Mm. adductores, Quadriceps sowie Extensoren und Flexoren der Unterschenkel. Patellar- und Achillessehnenreflexe anfangs fehlend, später — zugleich mit Übergang der Schlaffheit in spastische Lähmung — stark gesteigert, letztere bis zum Klonus; Babinski negativ; Bauchdeckenreflexe fehlen. Der Stuhl ist in den ersten 6 Tagen obstipiert, intermittierende Incontinentia urinae. Sehr starke Nackensteifigkeit mit positivem Kernig.

Der wasserklare Liquor zeigt erhöhten Druck; 15/3 Zellen; Pandy negativ, Brandberg 19 mg-%, Goldsol- und Mastixkurve nicht pathologisch verändert; Zuckerwerte normal. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 30/61. 7800 Leukocyten mit 2% Eosinophilen, 1% Basophilen, 9% Stabkernigen, 60% Segmentierten, 27% Lympho- und 1% Monocyten. Elektrokardiogramm: Zeichen für organische Herzmuskelschädigung mit relativer Coronarinsuffizienz. Tuberkulinproben und Wa.R. negativ.

Behandlung. Pyridoxin, Multovit, Kreislaufmittel, Bäder und Bewegungsübungen.

Nach einer Woche ist das anfangs auffallend ruhige und nur träge reagierende Kind wesentlich lebhafter. Die Mm. adductores links noch immer gelähmt, rechts bereits innerviert; im Bereich des M. quadriceps beiderseits schwache Zuckungen; Plantar- und Dorsalflexion des Fußes rechts ziemlich kräftig, links eben angedeutet; Bauchdeckenreflexe im rechten oberen und unteren Quadranten vorübergehend auslösbar; Miktion normalisiert. Noch immer deutlicher Meningismus. Im EEG geringe Abnormität, wie sie bei einem schon weit vorgeschrittenen Rückbildungsstadium nach Encephalitis gefunden wird. Nach weiteren 7 Tagen sitzt das Kind bereits im Bett und ißt allein. Motorische Kraft des linken Beines noch herabgesetzt. Die Bauchdeckenreflexe fehlen nur im linken oberen Quadranten, der gleichseitige Achillessehnenreflex bis zum Klonus gesteigert. Ende Mai geht das Kind mit Rollstützen, Anfang Juni bereits selbständig; allerdings ist hierbei, besonders am linken Bein, ein spastisch-paretischer Funktionsausfall erkennbar. Augenfundus normal; EEG-Kontrolle (Mitte Juni) ergibt Rückbildung des pathologischen Befundes, Hirnaktivität nun unauffällig. Nach wie vor besteht Hypertonie der Muskulatur des linken Beines, Gang eigenartig watschelnd. Bei der Entlassung am 1. Juli Psyche unauffällig, Kind geistig sehr rege. Die Bauchdeckenreflexe sind nun in allen Quadranten auslösbar, ermüden jedoch links oben relativ rasch; übrige Reflexe leicht gesteigert. Motilität und Sensibilität im Rahmen der Norm, keine Ataxie, doch besteht weiterhin eine leichte Spastizität der Beinmuskulatur, links mehr als rechts.

Bei der Nachuntersuchung am 14. August erhält das Kind wegen vorwiegend linksseitiger leichter Spitzfußstellung Nachtschienen. Im Oktober sind die Sehnenreflexe der unteren Extremitäten sehr lebhaft, Babinski links positiv, die Bauchdeckenreflexe alle auslösbar.

Epikrise. 3 Wochen nach Eruptionsstadium der Masern tritt eine Encephalomyelitis auf, die ebenso wie bei den vorher beschriebenen Fällen vorwiegend das Rückenmark betraf. Hauptlokalisation der Herde im unteren Thorakalmark, doch sind bei dem 6jährigen Mädchen sicher auch im Lumbal- und Sacralmark disseminierte pathologische Veränderungen anzutreffen. Die zu Beginn schlaffen Lähmungen der Beine weichen später ausgesprochen spastischen Paresen, als deren Residuum

bei den Nachuntersuchungen leichte Spitzfußstellung und Reflexanomalien bestehen bleiben. Vorübergehende Mastdarm- und Blasen-Funktionsstörung.

Fall 9. Seraphine L., geb. am 18. 9. 1947, Prot.-Nr. 519. Eltern und Geschwister gesund; Patientin selbst nie ernstlich krank gewesen, 1952 Tonsillektomie. Am 11. Mai Masernexanthem, hohes Fieber. Trotz Entfieberung ist das Kind 4 Tage später sehr unruhig, benommen und ohne Kontakt mit der Umgebung. Harn kann nicht mehr gehalten werden, Stuhl seit 3 Tagen obstipiert. Starkes Durstgefühl bei völligem Appetitmangel. Am 16. Mai auffallend großes Schlafbedürfnis und starke Schmerzen bei Berührung oder Lagewechsel. Krankenhauseinweisung.

Bei der Aufnahme Allgemein- und Ernährungszustand stark reduziert. Die Acren zeigen livide Verfärbung, die oberflächliche Hautdecke ein abgeblaßtes Masernexanthem. Ausgedehnter Soorbelag in der Mundhöhle. Bei intakter Atemmuskulatur Cheyne-Stokessche Atmung. Lichtscheu und träge Pupillenreaktion. Muskeltonus, vor allem der oberen Extremitäten, erhöht; Tetraplegie. Patellar- und Achillessehnenreflexe gesteigert, Bauchdecken- und Babinski-Reflex negativ. Starke Nackensteifigkeit und ausgeprägtes Kernig-Zeichen. Wegen tiefen Sopors kann im Rahmen einer Sensibilitätsprüfung nur die Schmerzempfindung bewertet werden. Diese fehlt an den unteren Extremitäten vollkommen und führt an den Armen lediglich zu stark verzögerten und ganz schwachen Abwehrreaktionen.

Die Cerebrospinalflüssigkeit klar, Druck deutlich erhöht; 94/3 Zellen, davon 79/3 Lymphocyten; Pandy-Reaktion stark positiv, Brandberg 130 mg-%, Goldsol- und Mastixkurve nach links verschoben; Zuckerwerte nicht erhöht. Im Blutbild 4750 Leukocyten mit 1% Stabkernigen, 63% Segmentierten, 31% Lympho- und 5% Monocyten.

Behandlung. Gamma-Globulin, hochprozentige Glucoselösung intravenös, Kreislaufmittel, Sauerstoff, Vitamin B und C, Pyridoxin, Antibiotica.

Am Tage nach der Aufnahme weiterhin Cheyne-Stokessches Atmen, Puls klein und frequent. An beiden oberen Extremitäten klonische Krämpfe, die besonders durch Hautreize ausgelöst werden können. Temperatur 42°. Tagsüber Nasenflügelatmen, abends beginnendes Lungenödem. In den späten Nachtstunden Exitus letalis.

Obduktionsbefund (Pathol. Institut, Vorstand: Prof. Dr. Th. Konschegg): Mäßiggradige Hirnschwellung mit Anspannung der Dura und weitgehender Abplattung der Gyri. Starke Hyperämie des gesamten Großhirns und des Rückenmarks. Auch histologisch am Großhirn schwerste Hyperämie, in der weißen Substanz mehrfach kugelförmige Blutungen, keine zelligen Infiltrate. Subcortical perivasculäre kleine gliöse Infiltrate mit reichlich Phagocyten. In der grauen Substanz des obersten Halsmarkes ebenfalls gliöse Infiltrate und Gewebszerfall. Diese Veränderungen sind an der Basis des Vorderhorns am stärksten. Da letzterer Befund im Vordergrund steht, wird die Diagnose „ältere Poliomyelitis bzw. Polioencephalitis" ausgesprochen.

Epikrise. Das 6¾ Jahre alte Mädchen erkrankt 4 Tage nach Ausbruch des Masernexanthems an einer schwersten und foudroyant verlaufenden Encephalomyelitis. Wir finden tiefen Sopor mit Krämpfen, Cheyne-Stokessche Atmung, spastische Lähmungen an oberen und unteren Extremitäten, Blasen- und Mastdarmstörungen sowie Ausfälle der Sensibilität. Am Tage nach der Aufnahme Exitus letalis. Der makro- und mikroskopische Obduktionsbefund spricht morphologisch für eine ältere Poliomyelitis bzw. Polioencephalitis.

Fall 10. Stefanie E., 5 Jahre alt (von E. Lorenz consiliariter beobachtet). Erkrankung an mittelschweren Masern in der zweiten Februarwoche. Im Anschluß daran zunehmende Schläfrigkeit und Somnolenz, 2 Tage später treten Paresen an den unteren Extremitäten und komplette Harnsperre auf. Am nächsten Tage (16. Februar 1954) Untersuchung pro consilio. Haut unrein, ausgedehntes pruriginöses Ekzem am Stamm (Folge von Schmalzwickeln). Sensorium stark getrübt, Patientin kaum ansprechbar, reagiert nur wenig auf äußere Reize. Keine Nackensteifigkeit, Kernigsches und Brudzinskisches Zeichen negativ. An den Mm. adductores und am quadriceps femoris beiderseits Paresen, leichte Spitzfußstellung. Patellarsehnen-Reflexe nicht auslösbar, Achillessehnen-Reflexe bis zum Klonus gesteigert. Über beiden Lungen diffus grobe Rasselgeräusche, Atmen vesiculär. Herztöne über allen Ostien rein. Abdomen weich, gut eindrückbar. Tonsillen mittelgroß, ohne Besonderheiten, Lymphdrüsen am Kieferwinkel und im Nacken vergrößert.

Behandlung. Kost- und Pflegeverordnungen, Herz- und Kreislaufmittel, Supronal, Pyramidon, Harnentleerung durch Katheterismus.

Im Laufe der folgenden 14 Tage weitgehende Besserung des Allgemeinbefindens und der nervösen Ausfallserscheinungen. Am 20. Februar Beginn der spontanen Miktion, zunehmende Beweglichkeit der unteren Extremitäten mit stetem Rückgang der Lähmungen. In der ersten Märzwoche ist das Kind praktisch völlig wiederhergestellt. Bei sonst freier Beweglichkeit der Ober- und Unterschenkel fehlen lediglich noch die Patellarsehnenreflexe.

Eine spätere Kontrolluntersuchung am 2. Juli zeigt ungestörten Gang, Patellarsehnenreflexe beiderseits gesteigert, ebenso Achillessehnenreflexe mit angedeutetem Klonus; Bauchdeckenreflexe links und rechts oben fehlend, in beiden unteren Quadranten schwach auslösbar.

Epikrise. Auftreten einer postmorbillösen Encephalomyelitis nach Inkubationszeit von 7 Tagen bei 5jährigem Mädchen. Aus dem neurologischen Erscheinungsbild kann eine Hauptlokalisation der Herde im oberen Lumbalmark angenommen werden, doch scheint sich der Krankheitsprozeß sicher auch auf das untere Thorakal- und auf das Sakralmark ausgedehnt zu haben. Ebenso bestehen Anhaltspunkte für eine Mitbeteiligung des Großhirns. Bis auf Reflexanomalien nach 4½ Monaten völlige klinische Ausheilung.

II. Besprechung der Befunde.

Überblickt man die oben dargestellten Verlaufsformen bezüglich der *Inkubationszeit*, so erweist sich diese, berechnet vom Beginn des Masern-Eruptionsstadiums bis zum ersten Auftreten der Myelitissymptome, als schwankend zwischen 4 und 21 Tagen (Mittelwert: 9mal 24 Std). Bei $^2/_3$ unserer Patienten traten die Erscheinungen am Zentralnervensystem noch innerhalb der ersten Woche nach Ausbruch des Exanthems auf, weshalb bei zahlreichen Kranken anläßlich der Klinikaufnahme die Masernpigmentierung noch deutlich nachweisbar war. Diese bei unseren Kindern errechneten Werte stimmen übrigens sehr gut mit den Angaben anderer Autoren überein.

Brodtmann erwähnt eine Inkubationszeit von 2—18 (1—28) Tagen, Buchanan eine solche bis zu 3 Wochen und Glanzmann gibt einen Termin zwischen 2 und

17 Tagen an. Encephalomyelitiden im Prodromalstadium der Masern oder gleichzeitig mit dem Erscheinen des Exanthems, wie sie z. B. von Lust, Krainick, Neal, Fox und Mitarbeitern u. a. beschrieben wurden („Premeasles Encephalitis"), konnten wir selbst niemals beobachten. Ebenso vermißten wir im allgemeinen eine eindeutige Abhängigkeit der Verlaufsart der Encephalomyelitis von der Dauer der Inkubationszeit bzw. von der Schwere der vorangegangenen Masernerkrankung (vergl. McMath).

Über die *Häufigkeit* derartiger nervöser Komplikationen genauere Angaben zu machen, scheint uns nur schwer möglich. Erstens können, wenn keine Anzeigepflicht besteht, nie alle Masernerkrankungen eines bestimmten Gebietes voll erfaßt werden; andererseits dürften so manche neurologische Komplikationen — besonders im Säuglingsalter und bei mildem und raschem Verlauf — übersehen worden sein; drittens schließlich wird eine Frequenzbestimmung bei Erkrankungen, die nicht sporadisch und regelmäßig auftreten, sondern in Epidemien aufflackern, notwendig ungenau sein müssen, es sei denn, die Untersuchungen erstrecken sich auf eine längere Beobachtungsdauer. Diesbezügliche Häufigkeitsangaben in der Literatur überschreiten fast nie die $5^0/_{00}$-Grenze, die Verhältniszahl schwankt in großen Untersuchungsserien zwischen 1:15000 und 1:642. So kommt Boenheim bei Berücksichtigung sämtlicher nervöser Komplikationen auf 0,4% und findet unter 5940 Masernerkrankungen 6 Encephalomyelitiden (= 0,1%). Peterman u. Fox beschreiben unter 15000 Masernfällen 10 Gehirnentzündungen und Fox und Mitarbeiter sprechen von einer Relation 1,5:1000. Lediglich Hoyne u. Slotkowski kommen bei ihren eigenen 307 Fällen von Masern auf 6,5% (20 Encephalitiden), doch wurden hierbei nicht sämtliche an Masern erkrankte Kinder des betreffenden Einzugsgebietes erfaßt.

Bezüglich der *Geschlechtsverteilung* können wir feststellen, daß Knaben und Mädchen ziemlich gleichmäßig erkrankten; bei unseren 6 weiblichen und 4 männlichen Patienten war keine signifikante Differenz feststellbar. Das Fehlen einer Geschlechtsdisposition kann man aber besonders gut bei der Sichtung eines größeren Krankengutes erkennen. Wir haben zu diesem Zwecke 197 Fälle aus der uns zur Verfügung stehenden Literatur näher aufgeschlüsselt und fanden unter den Erkrankten 103 Knaben und 94 Mädchen, also Verhältniszahlen, die, durchaus noch im Rahmen der natürlichen Streuung liegend, einander entsprechen.

Altersmäßig aufgeschlüsselt zählte das jüngste Kind 4, das älteste 11 Jahre (Mittelwert 6½ Jahre). Da in der Steiermark auch die auslösenden Masernerkrankungen ganz allgemein diese Altersstufen bevorzugen, so dürfte obige Altersverteilung kein Ausdruck einer bestimmten Altersdisposition sein. Liegen doch in der Literatur genügend Angaben auch über Erkrankungen von Erwachsenen vor (Bayle, Brückner, Fox und Mitarbeiter, Neal u. a.).

Wenden wir uns nun der Betrachtung des eigentlichen *Krankheitsbildes* zu, so fällt in erster Linie bei allen unseren Fällen seine rasche Entwicklung auf. Nach relativ kurzen Prodromalerscheinungen mit Fieberanstieg, meningealer Reizung und Alterationen des Sensoriums, kam es stets sehr rasch zu den beschriebenen Lähmungserscheinungen.

Um eine Wiederholung der bereits im kasuistischen Teil ausführlich geschilderten vielfältigen Erscheinungsbilder zu vermeiden, haben wir

der Übersichtlichkeit halber die wichtigsten Symptome, wie wir sie in den ersten Stunden des Krankenhausaufenthaltes beobachten konnten, in einzelne Untergruppen eingeordnet und in Tabelle 2 übersichtlich

Tabelle 2. *Aufschlüsselung der wichtigsten Krankheitssymptome zu Beginn des Leidens.*

1. Hyperpyrexie	8
Cyanose	3
Cheyne-Stokessches Atmen	1
2. *Zeichen meningealer Reizung*	
Nackensteifigkeit	7
(unter Umständen rasch vorübergehend)	
Kernig-Zeichen	8
Erbrechen	4
Kopfschmerzen	3
3. *Trübung des Sensoriums*	
Apathie	3
Somnolenz	2
Sopor	4
Coma	2
4. *Sensibilitätsstörungen*	
Schmerzen in den Extremitäten	5
Hyperaesthesie	4
5. Muskeltonus: erhöht	1
Muskeltonus: herabgesetzt	6
6. *Motilität und Koordination*	
Tetraplegie	3
Parese der Rumpfmuskulatur	5
Atemmuskellähmung	3
Schlaffe Paraplegie	6
Spastische Paraplegie	1
Gaumensegelparese	1
Konvulsionen und Tremores	4
Ataxie	3
7. *Reflexe*	
Sehnenreflexe nicht auslösbar	6
Sehnenreflexe gesteigert	3
Sehnenreflexe Mischformen	1
Fehlende Bauchdeckenreflexe gesamt	6
Fehlende Bauchdeckenreflexe in einzelnen Quadranten	3
Babinski-Zeichen positiv	1
Nicht auslösbarer Hustenreflex	2
8. *Gehirnnerven*	
Zuckungen im Bereich des N. facialis	1
Doppelbilder	1
Störungen in der Pupillenreflexbahn	4
(Atrophie des N. opticus	1)
9. Störungen der Blasenfunktion	7
Störungen der Mastdarmfunktion	5
10. Ausgeprägte Störungen des vegetativen Nervensystems	4

aufgeschlüsselt. Die Anzahl jeweils einschlägiger Merkmale wurde dabei ziffernmäßig wiedergegeben.

Diese Zusammenstellung zeigt klar, daß die Symptome, welche auf eine Erkrankung des Encephalon hinwiesen, keineswegs im Vordergrunde standen, vielmehr die myelitischen Veränderungen derart das klinische Bild beherrschten, daß dieses der Heine-Medinschen Krankheit oft ähnelte und von ihr nur durch die typische Anamnese und sorgfältige Beobachtung des späteren Verlaufs differentialdiagnostisch sicher abzutrennen war. Darauf hinzuweisen erscheint uns wichtig, da gerade darin der Unterschied gegenüber den meisten in letzter Zeit veröffentlichten Berichten liegt, in welchen gerade bei den postmorbillösen Komplikationen vorwiegend von reinen Encephalitiden die Rede ist.

Eine ähnliche Häufung der spinalen Krankheitsformen finden wir nur um die Jahrhundertwende.

So stellte Lop, welcher damals 10 Fälle aus der Literatur und 2 eigene näher analysierte, ein deutliches Überwiegen myelitischer Komplikationen fest, ebenso Ortholan (13 Fälle, davon 6 mit denen von Lop identisch) und Brückner (25 Erkrankungen). Weitere diesbezügliche kasuistische Mitteilungen betreffen vorwiegend Einzelbeobachtungen (Bergenfeldt, Feuillen u. Renson, Kousmine, Paine u. Byers, Pollak), wobei auch die Landrysche Paralyse und die transversale Myelopathie Erwähnung finden.

Tabelle 3. *Eiweiß- und Zellwerte im Liquor in den einzelnen Phasen des Krankheitsverlaufes.*

Fall	1. Punktion			2. Punktion			3. Punktion			4. Punktion		
	Krankheitstag	Zellen/3	Eiweiß in mg-% n. Brandberg	Krankheitstag	Zellen/3	Eiweiß in mg-% n. Brandberg	Krankheitstag	Zellen/3	Eiweiß in mg-% n. Brandberg	Krankheitstag	Zellen/3	Eiweiß in mg-% n. Brandberg
1	2	35	50	6	14	165	22	30	130	77	8	33
2	4	4	13	9	5	26	27	3	26			
3	2	136	99	16	15	33	46	12	33			
4	2	50	33									
5	3	50	33	16	9	10						
6	2	87	52	15	13	28						
7	2	20	33	18	11	24						
8	8	15	19	16	3	27	42	5	27			
9	2	94	130									

Diese schon seinerzeit aufgefallenen Schwankungen im Erscheinungsbild sprechen für eine echte Pathomorphose, da sich ja der histo-pathologische Grundcharakter des Leidens nicht geändert hat.

Die Ergebnisse unserer *Liquoruntersuchungen* waren nicht einheitlich. Neben pathologischen Werten für Zellzahl, Eiweiß- und Zuckergehalt fanden wir auch

solche, die — zumindest in zwei Qualitäten — durchaus im Bereiche der Norm gelegen waren.

Die Zellzahl des stets wasserklaren Liquors, dessen Druck normal oder mäßig erhöht war, schwankte zwischen 4 und 136/3 (Mittelwert 48/3); 77% der erhaltenen Werte lagen unter 50/3. Die Pleocytose war eine recht flüchtige und der Abfall der Zellwerte trat nach relativ kurzer Zeit ein. Die nähere Differenzierung ergab fast nur Mononucleäre. Bei unseren Untersuchungen fanden wir zwischen Höhe der Zellzahl und Schwere der Erkrankungen keine augenscheinliche Korrelation, wir können daher die Angaben von Sawchuk u. La Bocetta, wonach bei niedriger Zellzahl die Prognose eine schlechtere sei (75,8% der Todesfälle mit Werten unter 25/3), nicht bestätigen. Dasselbe gilt aber auch bezüglich der Mitteilung von Fox und Mitarbeitern, die feststellten, daß 50% der Verstorbenen über 90/3 Zellen aufgewiesen hatten. Schließlich möchten wir noch einmal betonen, daß normale Zellwerte nicht unbedingt gegen eine Encephalomyelitis sprechen, wie dies unser Fall 2 beweist und wie es auch von Glanzmann, Demme sowie Litvak und Mitarbeitern mitgeteilt wurde (bei letzteren unter 56 Krankheitsfällen 14mal).

Die Eiweißwerte, quantitativ bestimmt nach Brandberg, lagen bei der ersten Lumbalpunktion zwischen 13 und 130 mg-%, der höchste erhaltene Wert betrug 165 mg-%. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, waren die Werte meist nur mäßig erhöht, eine Dissoziation im Sinne von Guillain-Barré nicht offensichtlich. Auch fehlte ein überzeugend gesetzmäßiges Verhalten bei den Kolloidreaktionen. Die blaue bis blauweiße Verfärbung bei der Goldsol- und die Flockung bei der Normomastix-Reaktion konnten sowohl im Anfangsteil der Kurve als auch in deren Mitte liegen, allerdings beobachteten wir nie eine rechtsverschobene Zacke.

Der Zuckergehalt im Liquor war nie vermindert, meist normal und nur gelegentlich leicht erhöht, welch letzteres Vorkommnis wir aber diagnostisch nicht überwerten möchten.

Schließlich wurde der Liquor, wie nicht anders zu erwarten war, bei wiederholter bakteriologischer Auswertung stets als steril befunden.

Besonderes Augenmerk wandten wir dem Nachweis des spezifischen Masernvirus oder anderer *neurotroper Begleitviren* zu. Diesbezügliche Untersuchungen brachten in keinem Falle ein positives Ergebnis. In Stuhl-, Harn- und Serumproben sowie Gewebsstücken aus Gehirn und Rückenmark, deren Untersuchung wir dem Instituut voor Praeventive Geneeskunde in Leiden (Vorstand: Prof. Dr. J. D. Verlinde) verdanken. konnten weder der Erreger der Masern selbst, noch ein Poliomyelitisvirus oder andere neurotrope Virusarten nachgewiesen werden. Die *Komplementbindung* mit Virusstamm F (Encephalomyokarditis), welche freundlicherweise im Hygienischen Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. R. Bieling) durchgeführt wurde, ergab ebenfalls negative Resultate. Gleichsinnig war auch der Ausfall virologischer Untersuchungen im Mikrobiologischen Institut der Universität Zagreb (Vorstand: Prof. Dr. Stampar).

Die *Senkungsreaktion* der Erythrocyten nach Westergren war mit Ausnahme eines Falles immer mäßig bis mittelstark erhöht, und zwar auch dort, wo keine andere Masernkomplikation vorlag. Der Mittelwert betrug 21/40 mm, die höchsten Einzelwerte 40 bzw. 61 mm.

Im sofort nach der Krankenhauseinweisung ausgezählten peripheren *Blutbild* schwankte die Leukocytenzahl zwischen 4750 und 14400, lag jedoch nur 3mal unter

8000. Wir fanden des öfteren Aneosinophilie, stets vermißten wir eine Lymphocytose und im Gegensatz zu den Monocyten, die Zahlen bis 8% erreichten, waren die Plasmazellen nie nachweisbar. Der absolute Mittelwert und das relative Hämogramm, errechnet aus allen 9 Aufnahme-Blutbildern, zeigten folgendes Verhalten:

Leukocyten 9431; Eosinophile 0,6%, Basophile 0,1%, neutrophile Stabkernige 3,4%, neutrophile Segmentkernige 63,3%, Lymphocyten 28,3%, Monocyten 4,3%, Plasmazellen 0,0%.

Das Elektrokardiogramm, bei 5 Kindern fortlaufend kontrolliert, ergab bei 3 Patienten deutliche Zeichen für organische Herzmuskelschädigung und war nur bei 2 leichteren Krankheitsfällen völlig normal. Die Annahme, daß der Erreger nicht nur am Zentralnervensystem, sondern auch am Herzmuskel angreife, ist deshalb nicht von der Hand zu weisen. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß Bieling bei einem Fall von Masern-Encephalitis der Nachweis von EMC-Gruppen gelungen ist.

Mit Ausnahme jener 2 Kinder, die kurz nach der Krankenhauseinweisung verstarben, wurden alle Patienten während des Klinikaufenthaltes und in der Rekonvaleszenz mehrmals elektrencephalographisch untersucht. Aus technischen Gründen ließen wir das EEG nie zu Beginn der Encephalomyelitis anfertigen, vielmehr war der früheste Zeitpunkt der EEG-Schreibung der 10. Tag nach erfolgter Entfieberung (Veränderungen im Kurvenbild durch erhöhte Temperaturen brauchten deshalb nicht in Erwägung gezogen zu werden). Sämtliche Kinder zeigten leichte bis mittelschwere Abnormitäten, die in der Regel innerhalb einiger Wochen verschwanden. Nur bei einer Verlaufskontrolle ergab sich, daß auch in der Rekonvaleszenz — trotz Fehlens jeglicher klinischer Symptome — keine vollständige Rückbildung eingetreten war und vorübergehend eine generalisierte Form der Epilepsie nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

Bezüglich der *Therapie* ist zu sagen, daß derzeit eine wirksame spezifische Behandlung nicht zur Verfügung steht und wir deshalb meist nur symptomatisch vorgehen konnten. Dabei spielt sicher eine sorgfältige Allgemeinpflege, ferner die psychische Betreuung der Patienten, nicht nur im akuten Stadium, sondern auch in der Rekonvaleszenz, eine wichtige Rolle. Zur Prophylaxe von Sekundärinfektionen verabreichten wir fast allen Kindern Chemotherapeutica oder Antibiotica. Außerdem gaben wir Kreislaufmittel, wenn nötig Cedilanid oder Strophanthin und Vitaminpräparate. Hier sei besonders das Pyridoxin hervorgehoben, dem wir einen gewissen günstigen Einfluß auf die Rückbildung der Paresen nicht absprechen möchten. Unsere Erfahrungen mit Gamma-Globulin, welches lediglich bei drei überdies sehr schweren Krankheitsfällen zur Anwendung kam, sind zu gering, um ein verläßliches Urteil abgeben zu können. Wir gewannen allerdings den Eindruck, daß gerade dieses Mittel, rechtzeitig angewendet, dem Krankheitsverlauf eine günstige Wendung geben kann. Von den drei so behandelten Kindern blieben zwei am Leben, das dritte starb bereits einige Stunden nach der ersten Gamma-Globulin-Injektion. Rekonvaleszentenserum haben wir nicht angewendet. Schließlich halten wir auch eine gewisse Flüssigkeitseinschränkung sowie die intravenöse Gabe von hypertoner Traubenzuckerlösung für günstig. Daß Sauerstoffzufuhr und künstliche Beatmung bei manchem Patienten lebensrettend sein können, beweisen eigene Erfahrungen (s. Fall 3).

Die *Prognose* der Masernencephalomyelitis ist schwer festzulegen. Diesbezügliche Schlüsse hängen nicht nur von der Art der Erkrankung, von regionären, temporären und dispositionellen Faktoren ab, sondern auch von der Dauer der Nachuntersuchungszeit. Aus eigener Erfahrung können wir mitteilen, daß jene Kinder, deren bedrohliches Krankheitsbild nicht schon in den ersten Tagen einen tödlichen Verlauf nahm, sämtlich eine rasche Besserung des Zustandsbildes aufwiesen. Allerdings zeigten bei den 3—6 Monate nach Krankheitsbeginn erfolgten Nachuntersuchungen noch 4 Patienten leichte klinische Ausfallserscheinungen (Reflexanomalien und motorische Schwäche in einzelnen Muskelgruppen, Spitzfußstellung sowie primäre Opticusatrophie). Auch war damals das Elektrencephalogramm bei einem Kinde noch nicht normalisiert, es fanden sich Zeichen für generalisierte Epilepsie. Nach dieser kurzen Zeitspanne kann man aber keineswegs von bleibenden Defektheilungen sprechen und unsere Annahme, daß sich der Großteil der Ausfälle im Laufe der Zeit völlig zurückbilden wird, war berechtigt. So konnten wir feststellen, daß Ende Januar 1955 bei Fall 3 die Opticusatrophie nicht mehr nachweisbar war und die EEG-Veränderungen bei Fall 7 eine Besserung aufwiesen.

Aus dem eben Gesagten ergibt sich also, daß das Überstehen des akuten Stadiums der Masernencephalomyelitis noch keine sichere Gewähr für völlige Ausheilung bietet. Allerdings ist die Prognose, nicht nur quoad vitam sondern auch quoad sanationem, bei vorwiegender Rückenmarksbeteiligung unbedingt günstiger als bei den encephalitischen Formen. Hier werden nicht nur über 30% Todesfälle beschrieben, sondern überdies mehr als 50% *endgültige* Defektheilungen angegeben (Stokes jr.). Auch bei Hamilton und Hanna sind es über 50% der Überlebenden, bei Neal 33% und bei Bang 27%, bei denen dauernde Folgeerscheinungen nachzuweisen waren. Als solche wurden beobachtet: Grand- und Petit-Mal-Anfälle, die oft in Verkennung der Zusammenhänge als idiopathisch aufgefaßt werden, choreiforme und athetotische Bewegungen, Ataxie, spastische Paresen, Aphasie, geistiger Rückstand und Persönlichkeitsveränderungen.

Die Erklärung für die an sich erstaunliche Tatsache, daß so schwere Krankheitsbilder meist doch ohne wesentliche Folgen und innerhalb so kurzer Zeit ausheilen können, geben uns die pathologischen und histologischen Befunde. Der Krankheitsprozeß läßt nämlich den Achsenzylinder selbst weitgehend ungeschädigt, da er sich vornehmlich perivasculär an den Markscheiden lokalisiert. Außerdem dürfte es sicher Fälle von Encephalomyelitis geben, bei denen lediglich Ödem, Hyperämie und diskrete perivasculäre Rundzellinfiltrate bestehen, bei denen also die Ausfälle innerhalb einiger Tage wieder schwinden können. Wir gewannen den Eindruck, daß diese „benigne" Art der Encephalomyelitis meist postinfektiös auftritt, während die schwereren Krankheitsbilder gerne zugleich mit der Grundkrankheit oder kurz danach in Erscheinung treten. So hatten beide von uns beobachteten Todesfälle die kürzesten aller zur Beobachtung gelangten Inkubationszeiten und zwar je 4 Tage.

III. Diskussion von Ätiologie und Pathogenese.

Trotz einer großen Zahl von Beobachtungen und Mitteilungen über postmorbillöse Myelitiden und Encephalitiden herrscht heute noch keine einheitliche Auffassung bezüglich der Ätiologie und Pathogenese dieses Leidens. Die wichtigsten heute vertretenen Anschauungen kann man vielleicht kurz in folgender Weise zusammenfassen:

1. Die Krankheit wird durch direkte Einwirkung des Masernvirus verursacht (Bessau, Shaffer, Rake u. Hodes).

2. Sie beruht auf indirekter Toxinwirkung und ist als Folge einer durch Antigen-Antikörperreaktion hervorgerufenen Schädigung des Zentralnervensystems aufzufassen (Glanzmann, Rivers u. Schwentker).

3. Als Ursache kommt ein vom Masernvirus prinzipiell verschiedenes neurotropes Virus in Betracht, dem erst durch die Masernerkrankung eine Invasion des Zentralnervensystems ermöglicht wird (Aktivierungstheorie). Hier wurde anfangs vor allem an den Erreger der Encephalitis epidemica, dann an die Keime der Poliomyelitisgruppe, schließlich an noch unbekannte andere neurotrope Virusarten gedacht (Betke u. Kaiser, Bieling, Brogi u. Landucci, Greenfield).

4. Einfluß konstitutioneller oder dispositioneller Momente (cerebrale Minderwertigkeit) (Bosse, Czickeli, Lucas, Sotow, Sulzer).

In dieser Hinsicht ist die jüngst mitgeteilte Beobachtung von Czickeli besonders aufschlußreich:

8jähriges Mädchen, dessen Mutter als Kleinkind eine Hirnhautentzündung überstand und dessen Schwester im Alter von 1 Jahr an postmorbillöser Meningoencephalitis verstarb, erkrankt ebenfalls an Masernencephalitis und kommt ad exitum. Da beide Kinder nicht denselben Vater hatten, kann die Disposition für die Erkrankungen des Zentralnervensystems nur von der Mutter herrühren.

5. Kombinationen der Faktoren (besonders mit dem unter Punkt 4 angeführten) sehr wahrscheinlich.

Auf Grund neuer eigener Erfahrungen an unserem Krankengut möchten wir uns lediglich mit den unter 1. und 3. angeführten Theorien kurz auseinandersetzen.

Die Hauptverfechter der Anschauung, daß die Erkrankung des Zentralnervensystems durch das Masernvirus selbst bedingt sei, sind Shaffer, Rake u. Hodes, welche mitteilen konnten, daß im Gehirn eines an Masernencephalitis verstorbenen Kindes noch 9 Tage nach Ausbruch des Exanthems das Masernvirus nachweisbar war. Auffallend ist jedoch, daß derartige Befunde nicht öfter erhoben wurden, was vielleicht mit den selbstreinigenden Fähigkeiten des Gehirns und mit der Tatsache zusammenhängen mag, daß der Virusnachweis im Gehirn auch unter besten Laboratoriumsbedingungen recht unsicher ist. Weniger leicht zu entkräftigen wäre aber der Einwand, daß der Erregernachweis in obigem Falle vielleicht nicht aus dem Hirnparenchym selbst, sondern

aus einem Rindengefäß erfolgte. Träfe dies zu, so besagte die Mitteilung der genannten Autoren nicht mehr als eine Bestätigung der Tatsache, daß das Masernvirus sogar nach 9 Tagen in den Körperflüssigkeiten noch nachweisbar bleiben kann, also nicht — wie bisher allgemein angenommen wurde — nach 48 Std schon verschwindet.

Betreffend die Aktivierungstheorie möchten wir schon jetzt eine Einschränkung vornehmen, indem wir die Erreger der Encephalitis lethargica und der Poliomyelitis a priori ausschalten, da für deren Aktivität weder in epidemiologischer noch in pathologisch-anatomischer Hinsicht sichere Anhaltspunkte gegeben sind. Daß es sich aber dennoch um eine infektiöse Genese handeln muß, geht schon aus der immer wieder beobachteten zeitlich und örtlich gebundenen Häufung der Erkrankungen hervor. Interessant erscheinen uns in diesem Zusammenhang die von Massenberg 1946 in Essen, sowie von Betke u. Kaiser 1951 in Südbaden beschriebenen epidemischen Häufungen von Erkrankungen mit encephalomyelitischem Symptomenbild. Unter 38 Fällen fand Massenberg 16mal eine post- bzw. parainfektiöse und 4mal eine postvaccinale Encephalitis, während im badischen Krankengut über 30% in diese Gruppe zu rechnen sind. Wir selber hatten Gelegenheit, zugleich mit den nach Masern aufgetretenen Encephalomyelitiden auch eine Encephalitis nach Varicellen zu beobachten. Schließlich gelang es Bieling, bei der postmorbillösen Encephalitis je einmal einen Erreger der EMC-Gruppe bzw. das Herpesvirus zu isolieren.

Für ein neurotropes Virus als Erreger der Masern-Encephalomyelitis spricht in gewisser Beziehung auch die Tatsache, daß während des jeweils zeitlich und örtlich beschränkten gehäuften Auftretens eine auffallende Gleichförmigkeit im klinischen Erscheinungsbild festgestellt werden kann, während von Epidemie zu Epidemie die Symptomatologie sich ganz beträchtlich verändern kann. Es bleibe dahingestellt, ob man aus dieser Tatsache auf das Vorliegen mehrerer, vielleicht verwandter neurotroper Virusarten schließen darf. Fest steht jedenfalls, daß eine streng unitaristische Theorie zur Erklärung völlig gleicher klinischer und pathologisch-anatomischer Erscheinungsbilder keineswegs Grundbedingung ist, besteht doch, ebenso wie bei Nephritis, Pneumonie und Myokarditis, auch bei den Erkrankungen des Zentralnervensystems kein Grund, nur wegen der Ähnlichkeit des klinischen und anatomischen Bildes einen gemeinsamen Erreger anzunehmen. In gewissem Sinne gilt dies auch für jene anderen Infektionskrankheiten, bei denen postinfektiöse Encephalomyelitiden in tabula recht einheitliche pathologische Organbefunde aufweisen.

Zugunsten der Aktivierungstheorie dürfte schließlich auch das Verhalten der Inkubationszeit sprechen, die bei den meisten Krankheitsfällen in das postmorbillöse anergische Stadium fällt. Erkrankungen im hyperergischen Prodromalstadium haben wir dagegen niemals beobachtet.

Unsere eigene Ansicht über die Ätiologie und Pathogenese der *post*-morbillösen Encephalomyelitis wollen wir etwa wie folgt zusammenfassen:

Das Leiden stellt einen entzündlich-infektiösen Krankheitsprozeß dar, bei dem die vorausgehende Masernerkrankung wahrscheinlich lediglich als Schrittmacher für ein derzeit noch nicht nachgewiesenes neurotropes Virus aufzufassen wäre. Es erscheint uns durchaus möglich, ja wahrscheinlich, daß am Zustandekommen dieser Erkrankung des Zentralnervensystems auch verschiedene andere Faktoren (Konstitution, persönliche Abwehrlage, Klima u. a.) mehr oder weniger maßgeblich beteiligt sein können.

Zusammenfassung.

Im Frühjahr 1954 konnte in Graz und Umgebung eine Häufung von Fällen postmorbillöser Encephalomyelitis beobachtet werden, wobei 4 Knaben und 5 Mädchen stationär sowie 1 Mädchen außerhalb des Krankenhauses behandelt wurden.

Das Alter der Patienten schwankte zwischen 4 und 11 Jahren (Mittelwert $6\frac{1}{2}$ Jahre), eine typische Altersdisposition war nicht feststellbar. Die Inkubationszeit betrug 4 bis 21, im Mittel 9 Tage.

Das Krankheitsbild zeigte vorwiegend Symptome, die auf eine bevorzugte Beteiligung des Rückenmarkes schließen ließen. So fanden sich neben Zeichen meningealer Reizung vor allem foudroyant auftretende schlaffe Para- und Tetraplegien mit fehlenden Sehnen- und Bauchdeckenreflexen sowie Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion, während Gehirnnervenausfälle relativ selten waren; bei 3 Kindern kam es zu aufsteigender Landryscher Paralyse. Es bestand also meist eine auffallende Ähnlichkeit mit der Poliomyelitis anterior acuta, worin sich unsere Beobachtungen von den in letzter Zeit veröffentlichten unterscheiden.

Liquorveränderungen waren nicht obligat (Zellzahlen zwischen 4 und 136/3, Eiweißwerte 13—130 mg-% nach Brandberg). Bakteriologisch waren Liquor, Serum, Stuhl, Harn sowie Gewebsstücke aus Gehirn und Rückenmark ohne positiven Befund. Im Elektrokardiogramm konnten des öfteren Zeichen für organische Herzmuskelschädigung nachgewiesen werden. Das Elektrencephalogramm war fast immer pathologisch verändert.

Obwohl Gamma-Globulin einen günstigen Einfluß auf den an und für sich raschen Heilungsverlauf zu haben schien, muß die Therapie heute als rein symptomatisch und wenig entscheidend aufgefaßt werden.

Mit Ausnahme zweier Todesfälle während der ersten Behandlungstage zeigten alle Erkrankungen eine rasche Besserung. Bereits nach 3—6 Monaten waren von 8 Kindern 4 völlig ausgeheilt, nach 10 Monaten bei den restlichen 4 auffallende Befundbesserungen nachzuweisen. Somit erscheint die Annahme, daß die vorwiegend myelitischen Krankheitsbilder prognostisch günstiger zu bewerten sind als die postmorbillösen Encephalitiden, berechtigt.

Abschließend werden Ätiologie und Pathogenese des Leidens diskutiert und die Auffassung für wahrscheinlich gehalten, daß als Erreger der Krankheit ein derzeit noch unbekanntes neurotropes Virus in Betracht komme, dem erst durch die vorausgegangene Infektionskrankheit eine Invasion des Zentralnervensystems ermöglicht wird.

Literatur.

Bang, J.: Bibl.laeger **133,** 221 (1941), zit. bei Jacobsson u. Holmgren. — Barker, L. F.: Monographie Medicine, Vol. II. NewYork and London 1916. — Bayle, L.: Des paralysies consécutives à l'infection morbilleuse, Thèse de Paris, 1886. — Bergenfeldt, E.: Acta med. scand. (Stockh.) **61,** 2/3 (1924). — Bessau: Zit. bei Koszler. — Betke, K., u. H. Kaiser: Mschr. Kinderheilk. **100,** 392 (1952). — Bieling, R.: Wien. med. Wschr. **1952,** 106. — Boenheim, C.: Erg. Inn. Med. **28,** 598 (1925). — Bosse, E.: Pediatria **12,** 425 (1928). — Brodtmann, J.: Mschr. Kinderheilk. **78,** 162 (1939). — Brogi, G., and D. Landucci: Riv. Clin. pediatr. **46**/2, 83 (1948). — Brückner, M.: Jb. Kinderheilk. **56,** 723 (1902). — Buchanan, D.: In „The Child in Health and Disease" von C. G. Grulee u. R. C. Eley, II. Ed., Baltimore: The Williams a. Wilkins Company 1952, S. 813. — Czickeli, H.: Österr. Z. Kinderheilk. **10,** 215 (1954). — Demme, H.: Die Liquordiagnostik, II. Aufl. München und Berlin: Urban & Schwarzenberg 1950. — Feuillen, Y. M., u. L. Renson: Rev. Méd. de Liège, **5/8,** 182 (1950). — Ford, F. R.: Bull John Hopkins Hosp. **43,** 140 (1928). — Fox, M. J., J. F. Kuzma and J. D. Stuhler: Amer. J. Dis. Child. **85,** 444 (1953). — Glanzmann, E.: Schweiz. med. Wschr. **1927,** 145. — Hdb. Inn. Med., G. v. Bergmann, W. Frey, H. Schweigk **I/1,** 128 1952. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer-Verlag. — Greenfield, J. G.: Brain **52,** 171 (1929). — Hamilton, P. M., and R. J. Hanna: Amer. J. Dis. Child. **61,** 483 (1941). — Hoyne, L., and E. L. Slotkowski: Amer. J. Dis. Child. **43,** 554 (1947). — Jacobsson, E., and B. Holmgren: Ann. paediat. **173,** 231 (1949). — Ker, C. B.: Infectious diseases, II Ed., London 1920. — Koplik, H.: Diseases of Infancy and Childhood, III Ed., New York and Philadelphia 1910. — Koszler, V.: Arch. Kinderheilk. **106,** 241 (1935). — Kousmine, G.: Schweiz. med. Wschr. **1934,** 235. — Krainick, H. G.: Arch. Kinderheilk. **110,** 24 (1937). — Litvak, A. M.: Arch. Pediatr. **64,** 507 (1947). — Litvak, A. M., I. R. Sands and H. Gibel: Amer. J. Dis. Child. **65,** 265 (1943). — Lop: Gazette des Hôpitaux, 66. Année, 106 u. 107. Zit. bei Brückner. — Lucas, J.: London Med., 1790. Zit. bei Boenheim. — Lust, F.: Mschr. Kinderheilk. **34,** 284 (1926). — MacMath, W. F. T.: Brit. M. J. **4891,** 789 (1954). — Massenberg, A.: Kinderärztl. Praxis **16,** 13 (1948). — Neal, J. B.: Encephalitis. New York: Grune and Stratton 1942. — Neal, J. B., and T. M. Rivers: J. Pediat. **8,** 516 (1936). — Nebel: Zit. bei Bayle. — Ortholan: Thèse de Bordeaux 1894. Zit. bei Brückner. — Paine, R. S., and R. K. Byers: Amer. J. Dis. Child. **85,** 151 (1953). — Peterman, M. G., and M. J. Fox: Amer. J. Dis. Child. **46,** 512 (1933). — Pollak: Zit. bei Glanzmann. — Putnam, T. J.: Arch. Neurol. and Psychiat. **37,** 1298 (1937). — Rivers, T. M., and F. F. Schwentker: J. Exper. Med. **61,** 689 (1935). — Sawchuk, S., A. C. La Bocetta, A. Tornay, A. Silverstein and R. Peale: Amer. J. Dis. Child. **78,** 844 (1949). — Shaffer, M. F., G. Rake and H. L. Hodes: Amer. J. Dis. Child. **64,** 815 (1942). — Sotow, A. D.: Jb. Kinderheilk. **50,** 1 (1899). — Stockes, J. jr.: In Textbook of Pediatrics, Mitchell-Nelson, V Ed. Philadelphia and London: W. B. Saunders Co. 1951, S.597. — Sulzer, H.: Jb. Kinderheilk. **128,** 394 (1930).

Prof. Dr. Ernst Lorenz, Universitäts-Kinderklinik, Graz.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 197—207 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. Ph. Bamberger).

Beitrag zur Epidemiologie der infektiösen Colienteritis der Säuglinge.

Von

O. H. Braun und H. Specht.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 22. Januar 1955.)

Feinere epidemiologische Studien bei der infektiösen Colienteritis der Säuglinge sind erst möglich geworden, als sich herausstellte, daß die bekannten Serotypen 111:B4, 55:B5 und 26:B6 in Untertypen eingeteilt werden können, nämlich hinsichtlich ihres H-Antigens, des Vergärungstypes sowie Phagtyps. Nach Kauffmann u. Dupont existieren in der Gruppe 111:B4 neben einem unbeweglichem Typ auch solche mit dem H-Antigen 2 sowie 12. H2 wird am häufigsten festgestellt. Innerhalb der Gruppe 55:B5 kannte man zunächst nur den Typ H6, daneben eine unbewegliche Form. Der Typ H6 wird am häufigsten gezüchtet, jedoch fand Laurell in Stockholm auch den Typ 55:B5:H2, Zischka in Wien den Typ 55:B5:H7 und Olitzki in Jerusalem den unbeweglichen Typ. Diese Typen sind später von Wright u. Villanueva sowie Le Minor ebenfalls bestätigt worden. Innerhalb der Gruppe 26:B6 ist bisher von Ørskov nur der Typ H11 sowie der unbewegliche Typ festgestellt worden. Die verschiedenen H-Serotypen entsprechen jeweils charakteristischen Vergärungsreaktionen.

Ausführliche epidemiologische Untersuchungen mit der H-Typenbestimmung sind bisher nur von Wright, Roden u. Villanueva mitgeteilt worden. Bei einer Epidemie durch E.coli 55:B5 auf einer geschlossenen Säuglingsabteilung konnten innerhalb eines Jahres mehrere H-Typen, nämlich H2, H6 und H7 festgestellt werden. Alle befallenen Kinder waren mit wenigen Ausnahmen auch darmkrank. Die einzelnen H-Typen wurden jeweils von außerhalb mit den infizierten Kindern in die Abteilung eingeschleppt und führten dort zu Ausbrüchen durch den jeweiligen Typ. Der 1. Ausbruch war durch H6 bedingt, der 2. durch H2, H6 und H7, der 3. durch H2 und H6, der 4. wieder nur durch H6. Ein jeder Einzelausbruch konnte auf einen Fall zurückgeführt werden, der den betreffenden Serotyp in die Klinik mitgebracht hatte. Die einzelnen Ausbrüche überkreuzten sich, zeitweise waren mehrere H-Typen auf der Abteilung vorhanden. Der Typ H6 wurde am häufigsten gefunden. In den allermeisten Fällen waren die bei einem Kind mehrfach nachgewiesenen Typen konstant, nur 5mal wechselten die Typen bei demselben Kind. Dieser Wechsel ließ sich jedes Mal auf Kreuzinfektionen zurückführen. Schließlich

wurde auch der Versuch gemacht, den Typ H2 mit Hilfe der Resistenzbestimmung gegenüber Aureomycin, Chloramphenicol und Streptomycin zu unterteilen. Es wurde beobachtet, daß bei konstanter Empfindlichkeit gegenüber den beiden ersten Antibioticis, die H2-Stämme während eines ersten Ausbruches alle streptomycinresistent waren, während sie bei dem zweiten Ausbruch alle als streptomycinempfindlich befunden wurden. In dieser Unterscheidung wird eine weitere Möglichkeit gesehen, die Serotypen zu unterteilen und epidemiologische Gesichtspunkte zu gewinnen.

Ein anderer Weg ist von Nicolle, Le Minor, Buttiaux u. Ducrest gezeigt worden. Ähnlich, wie in der Salmonellagruppe, ist es auch innerhalb der E. coli-Gruppe möglich, durch die Phagtypenbestimmung („Lysotypie") Unterteilungen zu treffen, die serologisch und biochemisch nicht erfaßt werden können. Innerhalb der Gruppe 0111:B4 konnten 10 verschiedene Phagtypen isoliert werden, innerhalb der Gruppe 055:B5 8, innerhalb der Gruppe 026:B6 5. Zum größeren Teil entsprechen diese Typen ganz bestimmten H- und Fermentationstypen. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, gehörten alle von demselben Kranken isolierten Kulturen zu demselben Phagtyp, auch waren die aus dem Stuhl und dem Nasenrachenraum gezüchteten Keime gleich. Die Typen aus derselben Krankenabteilung waren unter sich einheitlich. In Deutschland ist bisher nur von Moser, Hamburg, über Phagtypisierung von Dyspepsiecolistämmen berichtet worden. Die dort bei einer Enteritisepidemie gezüchteten Stämme gehörten einem einheitlichen Phagtyp an, und zwar einer bisher noch nicht beschriebenen Variante eines in Frankreich vorkommenden Stammes.

In den vorliegenden Untersuchungen wird über eine Colienteritisepidemie durch E. coli 55:B5 berichtet, bei der die gezüchteten Stämme hinsichtlich ihres H-Typs, Resistenztyps, teilweise auch des Fermenationstyps und des Phagtyps untersucht wurden. Die hierdurch gewonnenen Erkenntnisse sollen als Ergänzung zu den französischen und englischen Untersuchungen dargestellt werden.

Untersuchungen mit genauen Typenbestimmungen einschließlich des H-Typs und eventuell des Phagtyps sind deswegen wichtig, weil die Pathogenität der Dyspepsiecolibakterien bisher nur für die klassischen Typen 55:B5:[H6], 111:B4:[H2], 26:B6:[H11] und 86:B7:[H34] als erwiesen angesehen werden kann. Wie es mit den anderen H-Typen, beispielsweise in der Gruppe 111 und 55 steht, kann heute nicht mit Sicherheit gesagt werden. Daher sind weitere Untersuchungen mit der genauen Typenbestimmung notwendig, um ein besseres Urteil in diesen Fragen zu ermöglichen. — Klinisch ist auch die Erfassung des Verhaltens der Dyspepsiecolibakterien gegenüber Antibiotica von Wichtigkeit, da infolge der weitverbreiteten antibiotischen Therapie der Säuglingsdyspepsien zunehmend mit resistenten Typen gerechnet werden muß.

Methodik.

Die Züchtung der Dyspepsiecolistämme aus dem Stuhl erfolgte auf dem Bromthymolblauagar nach Kauffmann. Wegen der sonstigen Einzelheiten der Technik können wir auf die zusammenfassenden Darstellungen von Braun u. F. F. Schmid (in Ocklitz u. Schmid) verweisen.

Die H-Antigenbestimmung erfolgte nach der U-Röhrenmethode von Vahlne. (Schwärmen in 0,1%igem Agar). Die zur H-Agglutination notwendigen Seren H2, H6, H7, H11 und H12 wurden mit uns freundlicherweise von Herrn Dr. Kauffmann zur Verfügung gestellten Stämmen am Kaninchen hergestellt. Da die H-Teststämme keine O- oder K-Antigenbeziehungen zu den bekannten Dyspepsiecolistämmen besitzen, können diese Seren unabgesättigt verwandt werden. Die H-Agglutination wurde in der Verdünnung 1:100 angesetzt, 2 Std bei 50°C im Wasserbad belassen und dann abgelesen. Als unbeweglich wurde ein Stamm dann angesehen, wenn bei der U-Röhrenpassage kein Schwärmphänomen auftrat.

Die Resistenzbestimmungen erfolgten auf 10%igen, peptonfreien Hammelblutagarplatten. Die Ausführung geschah als Plättchentest (Antibioticaplättchen Nr. 9 von Schleicher und Schüll) nach den Angaben von E. Lund. Um die einzelnen Antibiotica besser unterscheiden zu können, waren die Plättchen nach den Angaben von Lund mit verschiedenen Farbstoffen angefärbt. Die Platten wurden zunächst durch Ausspateln mit dem zu testenden Stamm beimpft, dann die Plättchen mit Pinzetten aufgelegt und der ganze Ansatz zwecks besserer Diffusion nach den Angaben von Klein für 4—5 Std in den Eisschrank gebracht. Sodann erfolgte die Bebrütung 18 Std bei 37°, anschließend Ablesung. Als Kontrolle lief jeweils der bekannte Staph. aur. 511 (Oxford-Stamm) mit. Das Aureomycin gibt wegen seiner Labilität auf diese Weise nicht immer verwertbare Resultate, da eine Resistenz vorgetäuscht werden kann (s. A. O. Zink). Da Terramycin- und Aureomycinempfindlichkeit im allgemeinen aber parallel gehen, wurde in allen Fällen, wo mit dem Plättchentest eine Divergenz in der Aureomycin- und Terramycinempfindlichkeit auftrat, eine Kontrolle mittels eines Röhrchenverdünnungstestes ausgeführt, wie er von der Firma Lederle angegeben wird. In allen so kontrollierten Fällen gingen Aureo- und Terramycinempfindlichkeit immer streng parallel.

Die Phagtypisierung wurde dankenswerterweise von Herrn Dr. Nicolle, Institut Pasteur, Paris, ausgeführt. Auch Herrn Dr. F. Ørskov vom Statens Serum Institut, Kopenhagen, sind wir zu Dank verpflichtet, da er bei einigen unserer Stämme Kontrollen der H-Antigenbestimmung ausführte.

Ergebnisse.

1. Allgemeine Resultate.

Als unsere Untersuchungen im September 1953 begannen, war eine Epidemie von Säuglingsenteritis auf unseren Säuglingsstationen durch E. coli 55:B5 schon einige Wochen im Gange. Sie war auch am Ende der Untersuchungszeit (Ende Dezember 1953) noch nicht ganz erloschen. Eine weitere Verfolgung haben wir jedoch nicht vorgenommen, da wir hofften, die uns interessierenden Fragen in dieser Zeit klären zu können.

Die Tabelle 1 gibt die Aufteilung des Patientengutes wieder.

Es handelte sich um insgesamt 31 Säuglinge. Die Angaben der Tabelle 1 über den betreffenden H-Typ beziehen sich jeweils auf den zuerst gezüchteten Colistamm, der auch in der Folgezeit bei mehrfach untersuchten Kindern konstant geblieben ist. 21 Kinder waren darmkrank, 10 waren darmgesunde Keimträger, d. h. etwa $^1/_3$, was den Erfahrungen der Literatur gut entspricht. 22 Patienten waren durch den Typ H6 infiziert, 5 durch den unbeweglichen Typ, einer durch H2 und 3 durch H7. 23 Kinder waren in der Klinik infiziert worden, 8 Patienten brachten E. Coli 55:B5 bereits bei der Aufnahme mit in die Klinik.

Die gezüchteten Stämme gehörten zum größten Teil dem Typ H6 an. In wenigen Fällen (s. Tabelle 1) wurde der unbewegliche Typ, H2 und H7 gefunden.

Die biochemische Untersuchung der Stämme mit der von Kauffmann angegebenen Methode hatte das in der Tabelle 2 wiedergegebene Resultat. Nur ein Teil der Stämme wurde biochemisch untersucht. Nach den bisherigen Untersuchungen entsprechen die Typen mit dem H-Antigen 6 sowie die unbeweglichen Varianten dem klassischen Vergärungstyp, wie er von Kauffmann angegeben wurde und auch von den meisten

Tabelle 1.

	O 55:B5 unbeweglich	H2	H6	H7	Insgesamt
In der Klinik infiziert	2	—	21	—	23
Von außerhalb aufgenommen . .	3	1	1	3	8
Darmkrank	2	—	18	1	21
Darmgesund	3	1	4	2	10
Gesamtzahl	5	1	22	3	31

anderen Autoren bestätigt worden ist. Eine kleine Abweichung unserer Typen bestand allerdings darin, daß bei 3 untersuchten Stämmen des Typs H6 die Maltosevergärung prompt, und nicht verzögert, wie von Kauffmann angegeben, eintrat. Die Vergärungsart der Typen H2 und H7 entspricht den Angaben, wie sie auch von S. Le Minor sowie J. Wright u. Villanueva gemacht worden sind, also H2-Rhamnose negativ, Saccharose negativ. H7 verzögert Rhamnose positiv, bzw. negativ, beide Typen, im Gegensatz zu dem klassischen Typ Sorbit, positiv.

Eine bisher nicht beschriebene Variante des Typs 55:B5:H6 wird in der Tabelle 2 als „Zwergform" geführt. Diese 3 Stämme hatten die Eigenschaft, auf Agarplatten, auch auf den Bromthymolblauplatten von Kauffmann, nicht jedoch auf Endoagarplatten, in große und kleine Kolonien aufzuspalten. Die großen Kolonien boten das von E. coli gewohnte Bild, die kleinen Kolonien sind die eigentlichen Zwergformen und erreichen etwa höchstens 1—2 mm Durchmesser bei längerer Bebrütung. Die Aufspaltung in große und kleine Kolonien erfolgt nach dem sog. Dissoziationsphänomen nach Giovanardi, ähnlich wie das bei der Vi-Plus- und Vi-Minus-Form der Typhusbakterien, oder der L-Plus- und L-Minus-Form der Colibakterien der Fall ist: Die kleinen Kolonien ergaben bei der Fortzüchtung immer wieder große und kleine Formen, die großen Kolonien jedoch ergaben nur große Formen. Sowohl die Zwerg- wie die Großformen hatten das gleiche serologische Verhalten, d. h. es handelte sich bei den Zwergformen nicht um B-Minusvarianten. Beide Formen waren H-6. Bei diesen Typen handelte es sich auch biochemisch um völlig normale O-55-Stämme. Die Beobachtungen wurden von Herrn Dr. Kauff-

MANN, dem unsere Stämme übersandt wurden, bestätigt. Er wies uns darauf hin, daß hier Zwergformen vorliegen, wie sie bisher nicht in der Coligruppe, wohl aber in der Salmonellagruppe vorkommen. Die Kenntnis dieser Typen, die wir seitdem

Tabelle 2. *Biochemische Untersuchungen.*

Serotyp	55:B5:H6	55:B5:H6 Zwerg-formen	55:B5:—	55:B5:H2	55:B5:H7
Zahl der untersuchten Stämme	9	3	4	1	2
Adonit	0	0	0	0	0
Dulcit	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2-8}$	+	$+^{1-2}$
Sorbit	0	0	0	+	+
Arabinose	+	+	+	+	+
Xylose	+	+	+	+	+
Rhamnose	+	+	+	0	$+^{3}$
Salicin	0	0	0	0	0
Laktose	+	+	+	+	+
Sacch.	+	+	+	0	$+^{2}$
Mannit	++	++	++	++	++
Glukose	++	++	++	++	++
Sorbose	+	+	x	0	+
Maltose	+	∅	∅	+	+
Indol	+	+	$+^{(0)}$	+	+
Vog.-Pr.	0	0	0	0	0
Methylr.	+	+	+	+	+
Amm. Citr.	0	0	0	0	0
Amm. Glukose	+	+	+	+	+
Urea	0	0	0	0	0
H_2S	0	0	0	0	0
Gelatine	0	0	0	0	0

Bezeichnung: + pos. nach 1 Tag, hoch 1,2 usw. nach 1,2 usw. Tagen
0 negativ nach 14 Tagen
++ Säure und Gas
∅ nicht untersucht
(0) in dieser Gruppe kommt 1 Stamm mit negativer Indolbildung vor
x spät positiv oder negativ.

nicht beobachtet haben, hat deswegen eine praktische Bedeutung, da sie zunächst als verunreinigte Kulturen imponieren und so unnötige Untersuchungen veranlassen können. Ob sie sich in ihrer Eigenschaft als Krankheitserreger anders verhalten, als die echten O 55:B5:H6-Typen, kann nicht beurteilt werden.

Die in der Klinik infizierten Kinder waren fast ausschließlich von dem Typ 55:B5:H6 befallen, während die Typen 55:B5:H2 und 55:B5:H7 sowie 55:B5: — nur bei Kindern gefunden wurden, die bereits bei der Klinikaufnahme einen positiven Stuhlbefund aufwiesen.

Die Resistenzbestimmungen ergaben 3 unterschiedliche Resistenztypen, die in der Tabelle 3 wiedergegeben sind.

Die von außen frisch in die Klinik eingeschleppten Stämme waren durchweg aureomycin- und terramycinempfindlich (Typ I und III). Der Typ H6 ließ sich in 2 Resistenztypen unterteilen, von denen der eine empfindlich gegen Aureomycin

Tabelle 3. *Resistenztypen.*

H-Antigen	EEEE-I	RREE-II	EERE-III	Zahl der Stämme
Unbeweglich	1		5	6
2	1			1
6	24	28		52
7	3			3
Summe	29	28	5	62

Erklärung: I: EEEE Empfindlich gegenüber Aureomycin, Terramycin, Streptomycin und Chloromycetin.
II: RREE Resistent gegen Aureomycin und Terramycin. Empfindlich gegen Streptomycin und Chloromycetin.
III: EERE Empfindlich gegen Aureomycin, Terramycin und Chloromycetin. Resistent gegen Streptomycin.

und Terramycin (I), der andere resistent gegenüber Aureomycin und Terramycin gewesen ist. Da die beiden Resistenztypen sowohl bei dem gleichen Kind öfters gefunden wurden und außerdem dem gleichen Phagtyp angehörten, kann man annehmen, daß es sich um 2 verschiedene inkonstante Varianten desselben Stammes handelte.

2. Epidemiologische Beobachtungen.

Die Säuglinge der Klinik sind auf 4 Stationen untergebracht, von denen 2 (SIa und SIb) räumlich durch den gleichen Flur ohne eine Zwischentür verbunden sind. Auf der 3. Station liegen die Frühgeborenen (SB), die älteren Säuglinge auf einer 4. Station (SII). Die beiden letzten Stationen sind räumlich weit voneinander und von den beiden ersten Stationen getrennt.

Die meisten Fälle wurden auf der Station SIa beobachtet, während es auf den übrigen Stationen nur zu sporadischen Fällen und kleinen Infektketten kam. Die Beobachtungen betreffen eine Epidemie durch E.coli 55:B5, über die allein hier berichtet wird. (Es kam in dieser Zeit auch zu sporadischen Fällen durch E.coli 111:B4 und 26:B6).

Der wesentliche Teil der Epidemie auf der Station SIa wird auf der Abb. 1 wiedergegeben.

Wie in unseren früheren Beschreibungen (Braun u. Henckel) fanden wir auch jetzt wieder zahlreiche Infektketten in den einzelnen Zimmern, die mit 2 Ausnahmen in Zimmer 2 und 4 alle durch den gleichen Typ (55:B5:H6) bedingt waren. 1 Kind (Zimmer 2) wurde am 6. 10. von außerhalb mit dem Typ 55:B5:H7 aufgenommen, der nicht zu einer weiteren Ausbreitung auf der Station geführt hat.

In Zimmer 4 wurde am 5. 10. ein anderes Kind von außerhalb aufgenommen, das später einen unbeweglichen Typ 55:B5 im Stuhl hatte, der sich nicht weiter auf der Station ausbreitete. In Zimmer 5 und 6 ging die Epidemie wahrscheinlich aus von einem infiziert aufgenommenen Fall (am 21. 9.), der den Typ 55:B5:H6 (Phagtyp Lomme) im Stuhl beherbergte. Der zuletzt untersuchte Stuhl des Kindes ergab nochmals den gleichen Stamm, der Phagtyp war aber leicht von dem ersten verschieden (Lomme légèrement différent). Dieser Unterscheidung scheint jedoch keine epidemiologische Bedeutung beizukommen, da beide Varianten sowohl bei

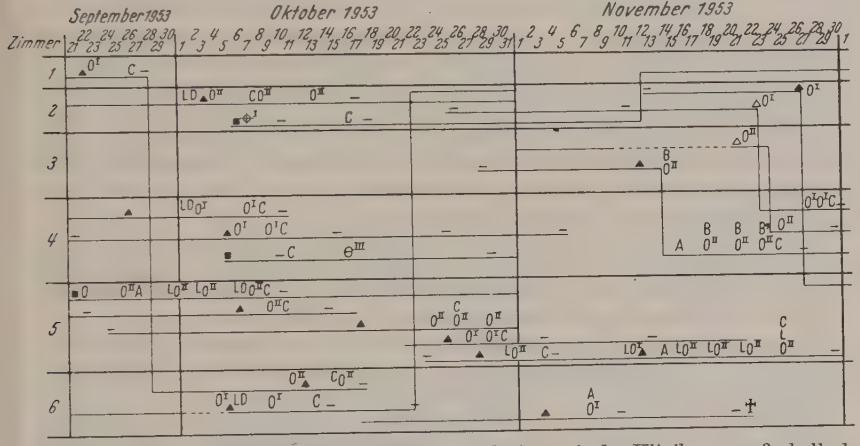


Abb. 1. ⟶ Kind wird in ein anderes Zimmer verlegt, —— in der Klinik, - - - außerhalb der Klinik, ▲ in der Klinik infiziert, darmkrank, △ in der Klinik infiziert, darmgesund, ■ von außerhalb aufgenommen, darmkrank, □ von außerhalb aufgenommen, darmgesund, ○ Typ H_s, ⊖ unbeweglicher Typ, ⊖ Typ H_2, L Typ Lomme, LD Typ Lomme légèrement différent, B Typ Béthune, — Stuhlbefund negativ, I Resistenztyp I, II Resistenztyp II, III Resistenztyp III, C Chloromycetin, A Aureomycin, † Exitus.

dem gleichen Kinde, als auch bei anderen Patienten innerhalb der gleichen Infektkette (Zi. 5 und 6) gefunden wurden. Wir möchten doch für diese Fälle annehmen, daß es sich um einen einheitlichen Enteritisausbruch handelte. Möglicherweise sind für solche Unterschiede Alterungserscheinungen der Stämme verantwortlich, da nach einer neuen Arbeit von NICOLLE und Mitarbeitern die Lysotypie bei älteren Kulturen nicht immer konstante Resultate liefert.

Zu demselben Ausbruch gehören wohl auch die während des September und Oktober in Zimmer 1, 2 und 4 beobachteten Fälle, unter denen 2mal der Phagtyp Lomme lég. diff. nachgewiesen wurde.

Bei einem Kind mit dem Typ 55:B5:H6 (in Zi. 3, später 4) wurde während des November plötzlich ein anderer Phagtyp gefunden, nämlich der Typ Béthune. Möglicherweise gehören auch die späteren Fälle in Zimmer 1 und 2 zu derselben Infektkette. Von welchem Kind der Phagtyp Béthune auf die Station eingeschleppt wurde, ließ sich hinterher nicht mehr eruieren.

Unterschiedlich verhielten sich in diesen Ausbrüchen die Resistenztypen. Mehrere Fälle, auch in dem gleichen Zimmer, hatten den Resistenztyp I, andere den Resistenztyp II. Bei 2 Kindern wurde bei gleichem H-Typ, einmal sogar bei gleichem Phagtyp (Zi. 1 und 5) die beiden Resistenztypen I und II zu verschiedenen Zeitpunkten gefunden, was uns zeigt, daß die Aufteilung der Stämme nach Resistenztypen keine epidemiologischen Schlußfolgerungen zuläßt, da es sich um Varianten

desselben Stammes handeln dürfte. Die Ergebnisse stehen allerdings im Widerspruch zu denen von S. Le Minor, wonach die Resistenztypen bei gleichen Patienten und auch innerhalb der gleichen Epidemie konstant sind. Auch die Angabe, daß sich die Resistenztypen ähnlich wie die Phagtypen zu epidemiologischen Untersuchungen eignen (Wright, Roden u. Villanueva), können wir nicht bestätigen.

Auf der Station SIa, die räumlich eng mit SIb verbunden ist, wurde Anfang Oktober ein darmgesunder Bakterienausscheider mit dem Typ 55:B5:H6, I, Lomme beobachtet, in einem anderen Zimmer ein darmgesundes Kind mit dem 55:B5:H6 (Resistenztyp II). Weiterhin wurde von außerhalb ein Kind darmkrank aufgenommen, das den unbeweglichen Typ 55:B5:— im Stuhl hatte. Der Stamm gehörte zum Phagtyp Béthune, was uns zeigt, daß Phagtyp und H-Typ nicht parallel zu gehen brauchen, da auch bei 55:B5:H6 Phagtyp Béthune gefunden wurde (s. o.). Ein solches Verhalten ist nach den Arbeiten von Nicolle und Mitarbeitern zwar bekannt, doch wurde bisher Phagtyp Béthune nur bei 55:B5:H6 und 55:B5:H21 beschrieben. — Von dem Kinde mit dem unbeweglichen Typ ausgehend kam es zu einer Kontaktinfektion durch den gleichen Typ bei einem anderen Kinde. Von 2 weiteren, von außerhalb aufgenommenen Fällen mit den Typen 55:B5:— und 55:B5:H7 gingen keine Kontaktinfektionen aus.

Auf der Station Sb (Frühgeborene und ganz junge Säuglinge) wurde am 30. 9. ein darmgesundes Kind mit dem Typ 55:B5:H7 von außerhalb aufgenommen. Ende Oktober wurden 3 Kontaktinfektionen mit dem Typ 55:B5:H6 beobachtet, ohne daß eine Infektionsquelle ausfindig gemacht werden konnte.

Auf der Station SII (ältere Säuglinge) wurden 2 von außerhalb aufgenommene Kinder ohne Darmerkrankungen mit je einem unbeweglichen sowie einem 55:B5:H2-Typ beobachtet. Keine Kontaktinfektionen.

Schließlich wurde noch ein einjähriges Kind auf einer Station mit größeren Kindern beobachtet, das plötzlich eine leichte Enteritis bekam und den Typ 55:B5:H6 im Stuhl hatte. Keine Kontaktinfektionen.

Diskussion.

Nachdem sich herausgestellt hatte, daß die Serotypen der Dyspepsiecoligruppen 55, 111 und 26 nach ihrem H-Antigen und Phagtyp unterteilt werden können, haben französische und englische Autoren gezeigt, daß es mit dieser Methode gelingt, nähere Einblicke in die Epidemiologie der infektiösen Colienteritis der Säuglinge zu erhalten. Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse zeigen im wesentlichen eine Bestätigung der Arbeit von Wright und Mitarbeitern bezüglich der H-Typenbestimmung und von Nicolle und Mitarbeitern bezüglich der Phag-Typenbestimmung. Die beiden Methoden sind gut geeignet zu feineren epidemiologischen Untersuchungen. *Es ergab sich, daß Epidemien, namentlich durch O 55:B5:H6, nicht einheitlich zu sein brauchen, sondern durch ganz verschiedene Typen bedingt sein können.* So haben wir in der Versuchszeit auf unseren Säuglingsstationen 4 verschiedene H-Typen und 2 verschiedene Phagtypen beobachten können. Da sich der Typ 55:B5:H6 in zwei Phagtypen unterteilen ließ, handelte es sich um insgesamt 5 verschiedene Typen des gleichen Grundserotyps 55:B5. Ohne die genaue Typenuntersuchung hätte die in der Versuchszeit geschilderte Epidemie als etwas einheitliches imponieren müssen.

Die bei uns gefundenen H-Typen und Phagtypen entsprechen auch den von anderen Autoren beschriebenen. Gerade innerhalb der Gruppe 55:B5 ist eine Typenunterscheidung besonders wichtig, da relativ viele Untertypen vorkommen. (Näheres hierzu siehe bei KAUFFMANN sowie S. LE MINOR.) Streng genommen kann die Pathogenität heute nur für den Typ 55:B5:[H6] als bewiesen angesehen werden, wobei die eckige Klammer bedeutet, daß dieser Typ auch in der unbeweglichen Form vom gleichen Vergährungscharakter vorkommt (s. auch Tabelle 2). Das ist auch der in dem vorliegenden Material am häufigsten vorkommende Vertreter. Ob auch die anderen Typen, 55:B5:H2 und 55:B5:H7 mit in die Reihe der Dyspepsiecolibakterien aufgenommen werden müssen, ist nach den Untersuchungen von WRIGHT, RODEN u. VILLANUEVA zwar wahrscheinlich, in unserem eigenen Material jedoch waren von den 4 Kindern mit den Typen H2 und H7 nur eines darmkrank. Im Gegensatz zu dem Typ 55:B5:H6 führten die beiden Typen 55:B5:H2 und H7 bei uns auch nie zu Kontaktinfektionen. Obwohl dies nicht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von WRIGHT u. RODEN steht, möchten wir auch für diese selteneren Typen annehmen, daß sie pathogen sind. Selbstverständlich und vor allem bewiesen ist das bisher noch nicht, wie das aus den Beobachtungen von GRÖNROOS hervorgeht, der z. B. den Typ 55:B5:H4 3mal so häufig bei darmgesunden, wie bei darmkranken Kindern fand (Finnland). Die Verhältnisse liegen in der Gruppe 55 hier ähnlich wie in der Gruppe 111:B4, wo die Pathogenität bisher für den Typ 111:B4:[H2], wahrscheinlich aber auch 111:B4:[H12] als erwiesen angesehen werden kann.

Es wird aus den Untersuchungen klar verständlich, daß die Forderung von KAUFFMANN zu Recht besteht, daß bei Dyspepsiecoliuntersuchungen in Zukunft eine genaue biochemische und serologische Typenbestimmung erfolgen muß, um etwas Verbindliches aussagen zu können. Dies gilt besonders für die sporadische Säuglingsenteritis, in gleicher Weise auch für alle epidemiologische Untersuchungen. Auch H. FEY hat an mehreren Beispielen auf die Notwendigkeit von Typenbestimmungen hingewiesen und überzeugend dargetan, daß die reine O-Gruppenbestimmung bei den Dyspepsiecolibakterien aller Gruppen zu epidemiologischen Irrtümern führen kann. Es ist als wahrscheinlich anzusehen, daß manche Widersprüche in der Literatur auf eine noch nicht ausreichende Untersuchungsmethodik zurückzuführen sind.

Die Bestimmung der Resistenztypen eignet sich nach unseren Untersuchungen nicht für epidemiologische Zwecke, da die Resistenztypen nicht konstant genug sind. Dies verwundert nach den sonstigen großen Erfahrungen mit der antibiotischen Therapie in der ganzen Welt nicht. Die Resistenzbestimmung gewinnt aber eine zunehmende praktische Bedeutung in der Therapie, da sich, im Gegensatz zu früheren Unter-

suchungen an unserer Klinik (Sackreuther) sowie von zahlreichen anderen Autoren herausgestellt hat, daß die Anzahl aureomycin- und terramycinresistenter Dyspepsiecolitypen im Zunehmen begriffen ist. Dies deckt sich mit den Erfahrungen und Untersuchungen der französischen Autoren (s. S. Le Minor) aus der allerjüngsten Zeit. Vermutlich ist diese Tatsache auf die starke Verbreitung des Aureomycins in der Therapie der Säuglingsenteritis zurückzuführen. Tröstlich ist an dieser Erscheinung jedoch, daß die aureomycin- und terramycinresistenten Typen streptomycinempfindlich gewesen sind, wohingegen ein Teil der aureomycin bzw. terramycinempfindlichen Stämme streptomycinresistent waren. Hier scheinen also gewisse Wechselbeziehungen zu bestehen. Auch waren alle Stämme unseres Materials chloromycetinempfindlich. Dies läßt die antibiotische Therapie der Säuglingsenteritis auch heute noch mit optimistischen Augen ansehen. Es muß allerdings erwähnt werden, daß ein Teil der in Frankreich untersuchten Colistämme vollkommen resistent gegen alle der 4 oben genannten Antibiotica gewesen ist.

Zusammenfassung.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde dargetan, daß zunächst als einheitlich erscheinende Epidemien durch 55:B5 durch differente Untertypen hervorgerufen werden können, wenn die Methode der H- bzw. Phagtypenbestimmung in die Untersuchungsmethodik mit einbezogen wird. Daher haben solche Untersuchungen zur Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge, ähnlich wie in der Salmonella- und Shigellabakteriologie, große Bedeutung. Die bei einem Kind gefundenen H- und Phag-Typen sind konstant. Das Auftreten neuer Typen läßt sich im allgemeinen auf Neueinschleppungen auf die Säuglingsstation von außerhalb zurückführen. Die Untersuchungen der englischen Autoren mit der H-Bestimmung sowie der französischen Autoren mit der Phag-Typbestimmung konnten im wesentlichen bestätigt werden.

Bei der beschriebenen Epidemie durch E.coli 55:B5 wurden die Untertypen H6, 2 und 7 gefunden; der Typ H6 kam am häufigsten vor, seltener in seiner unbeweglichen Variante. Die Typen H2 und H7 waren selten, sie führten nicht zu Kontaktinfektionen. Es kann heute noch nicht gesagt werden, ob auch die seltenen H-Typen als pathogen anzusehen sind.

Ein Teil der Stämme war resistent gegen Aureomycin und Terramycin, ein anderer Teil empfindlich. Streptomycin verhielt sich hierzu meist gegensinnig. Alle Stämme waren chloromycetinempfindlich. Die Unterscheidung der Resistenztypen hat keine epidemiologische Bedeutung, da sie nicht konstant ist.

Das bakteriologische Verhalten der Typen 55:B5:H6, 55:B5:H2, 55:B5:H7 entsprach nach der Vergärungsreihe den Erfahrungen der Literatur. Als Nebenbefund wurde bei 3 Stämmen das Auftreten von sog. „Zwergformen" beschrieben.

Literatur.

Braun, O. H.: Erg. inn. Med. N. F. **4**, 52(1953). — Braun, O. H., u. H. Henckel: Z. Kinderheilk. **70**, 33 (1951); **71**, 273 (1952). — Chabbert, Y., S. Le Minor, L. Le Minor et P. Nicolle: Ann. Inst. Pasteur **87**, 175 (1954). — Fey, H.: Röntgen- u. Laborat.-Prax. **7**, 193 (1954). — Grönroos, I. A.: Ann. Med. Exper. **32**, Suppl. Nr. 4 (1954). — Kauffmann, F.: Enterobacteriaceae. 2cd Edition Kopenhagen 1954. — Kauffmann, F., u. A. Dupont: Acta path. scand. (Copenh.) **27**, 552 (1950). — Klein, P., u. H. Sous: Dtsch. med. Wschr. **1953**, 1219. — Krepler, P., u. W. Zischka: Österr. Z. Kinderheilk. **7**, 89 (1952). — Laurell, G., J. H. Magnusson, E. Frisell u. B. Werner: Acta paediatr. (Stockh.) **40**, 302 (1951). — Le Minor, S.: „Etude bactériologique d'Escherichia Coli isolés au cours de gastroentérites infantiles." Thése. Pharmacie Paris 1953. — Le Minor, S., L. Le Minor, P. Nicolle et R. Buttiaux: Ann. Inst. Pasteur **86**, 204 (1954). — Lund, E.: Acta path. scand. (Copenh.) **31**, 281 (1952). — Moser, L.: Dtsch. med. Wschr. **1954**, 355. — Nicolle, P., L. Le Minor, R. Buttiaux et P. Ducrest: Bull. de l'Acad. Nation. de Médicine **1952**, 480 u. 483. — Nicolle, P., L. Le Minor, S. Le Minor et R. Buttiaux: C. r. Acad. Sci. (Paris) **239**, 462 (1954). — Ocklitz, H. W., u. E. F. Schmidt: Beih. Arch. Kinderheilk. Nr. 28 (1954). — Olitzki, A. L., u. H. Drimmer-Herrnheisser: Acta med. orient. (Jerus.) **10**, 219 (1951). — Ørskov, F.: Acta path. scand. (Copenh.) **29**, 373 (1951). — Sackreuther, J.: Diss. Heidelberg 1955. — Vahlne, G.: Acta path. scand. (Copenh.) Suppl. **62** (1945). — Wright, J.: Mschr. Kinderheilk. **101**, 108 (1953). — Wright, J., and R. Villanueva: J. Hyg. **51**, 39 (1953). — Wright, J., A. T. Roden and R. Villanueva: Amer. J. Hyg. **58**, 133 (1953). — Zink, A. O.: Dtsch. Therapiekongreß. Karlsruhe 1953.

Oberarzt Privatdozent Dr. O. H. Braun, Universitäts-Kinderklinik, Erlangen, Loschgestr. 15.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 208—233 (1955).

Aus der Kinderklinik der Justus-Liebig-Hochschule, Gießen (Direktor: Prof. Dr. Hungerland), den Behring-Werken, Marburg, und der Frauenklinik der Justus-Liebig-Hochschule, Gießen (Direktor: Prof. Dr. Roemer).

Beobachtungen bei angeborenem Faktor VII-Mangel (Hypokonvertinämie).

Von

Fr. Koch, H. E. Schultze, G. Schwick und F. K. Beller.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Januar 1955.)

I. Einleitung.

Die Entwicklung der Gerinnungsphysiologie und Pathologie hat während der letzten 15 Jahre ungeheure Fortschritte gemacht, wenn auch das Problem im ganzen gesehen als noch ungelöst betrachtet werden muß.

Nachdem bereits 1939 von Warner, Brinkhous, Smith u. a. die Existenz eines Faktors angenommen wurde, der Prothrombin in Thrombin umwandelt, Convertibility factor, häuften sich zwischen 1941 und 1944 die diesbezüglichen Mitteilungen. Je nach Autor wechselte die Bezeichnung für diesen Stoff. Von den meisten Autoren wird heute angenommen, daß der labile Faktor (Prothrombin A Quick), der Faktor V oder das Proaccelerin Owrens (Astrup), das Plasma und Serum Acc.-Globulin (Ware, Guest u. Seegers), der Prothrombinaccelerator (Fantl u. Nance), der Plasma-Prothrombin-Conversions-Faktor = PPCF (Stefanini) ein und derselbe Stoff sind. Weiterhin wird angenommen, daß das Prothrombin das inaktive Proaccelerin (Faktor V = Plasma Acc.-Globulin) zum aktiven Accelerin (Faktor VI = Serum-Acc.-Globulin) aktiviert.

Da mit dem Faktor V/VI nicht alle experimentellen Versuchsergebnisse erklärt werden konnten, wurde 1947—1949 die Existenz eines weiteren Blutgerinnungsfaktors postuliert (Quick, Alexander und Mitarbeiter, Landwehr und Mitarbeiter). Je nach Autor erhielt auch dieser Stoff, der in den nächsten Jahren gefunden wurde, wieder verschiedene Namen. De Vries, Alexander u. Goldstein sprachen vom Serum-Prothrombin-Conversion-Accelerator precursor (SPCA), Koller vom Faktor VII, Owren vom Proconvertin, Mann u. Hurn vom Co-Thromboplastin, Owen u. Bollmann vom Prothrombin-Conversions-Faktor. Der Faktor VII wird auch stabiler Faktor genannt, da er im Gegensatz zum labilen Faktor (V/VI) bei Lagerung über lange Zeit im Plasma erhalten bleibt. Auch hier nehmen die meisten Autoren heute an, daß diese Substanz im Verlauf der Gerinnung durch unverdünntes Thromboplastin in eine aktivere Form — gewöhnlich SPCA oder Convertin genannt — umgewandelt wird (van Creveld, de Nicola), zumal dieser Stoff im Serum in einer aktiveren und stabileren Form vorhanden

ist als im Plasma. Biggs and McFarlane berichteten 1952 über einen neuen Faktor, den Faktor IX oder den Christmas-Faktor, dessen Fehlen sie bei einer hämophilieähnlichen Erkrankung nachweisen konnten. Der Faktor IX = antihämophiles Globulin B, war aber verschieden von dem sonst bei der Hämophilie fehlenden Faktor VIII, der als antihämophiles Globulin A bzw. Plasma-Prothrombokinase bezeichnet wurde. Er ist im Gegensatz zu Faktor VIII im Serum nachweisbar. Von Rosenthal und Mitarbeitern wird neuerdings darauf hingewiesen, daß noch ein weiterer Faktor existiert, der die Thrombokinasebildung beeinflussen soll. Er wurde von ihm als Plasma-Thromboplastin-Antecedent (PTA) bezeichnet. Über die Existenz eines weiteren, die Plasmathrombokinase-Bildung beeinflussenden Faktors, des Faktors X wurde kürzlich von Koller berichtet. Er glaubt, seine Existenz mit Hilfe des Plasma-Thrombokinase-Bildungstestes wahrscheinlich gemacht zu haben. Nach seinen bisherigen Befunden soll der Faktor X bei Neugeborenen und Hepatitiden vermindert sein und bei der Dicumarol-Behandlung langsamer als der Faktor VII vermindert werden. In seiner Wirkung soll der Faktor X, der auch nach der Gerinnung noch im Serum vorhanden ist, dem Faktor VII ähnlich sein, jedoch ist der Faktor X labiler, da er beim Lagern im Serum rasch abnimmt. Nach Deutsch, Beller u. Mammen ist der Faktor X Kollers wahrscheinlich identisch mit dem P.T.A. Rosenthals.

Physiologisch-pathologische Studien ergaben bei gewissen Individuen congenitale Defizite einzelner Faktoren. Obwohl der Faktor IX (Christmas-Faktor) das antihämophile Globulin B erst einer der jüngst nachgewiesenen Faktoren ist, wurden in der Zwischenzeit doch zahlreiche Fälle publiziert, bei denen dieser Faktor fehlt. Nach dem Vorschlage von Cramer und Mitarbeitern wird die Erkrankung im Gegensatz zur echten Hämophilie, die als Hämophilie A bezeichnet wird, von dieser als Hämophilie B abgegrenzt — Brinkhous und Mitarbeiter sprechen von Hämophiloid State C. — Die Häufigkeit der Hämophilie B hängt wohl im wesentlichen damit zusammen, daß die Hämophilie selbst recht häufig vorkommt und ihre Unterteilung in Hämophilie A und B erst jetzt mit Einführung des Plasma-Thrombokinase-Bildungstestes möglich wurde. So konnte Koller nachweisen, daß etwa die Hälfte der in der Schweiz schon häufig untersuchten Hämophilen, der Hämophilie B zugehören.

Angeborenes Fehlen der übrigen Faktoren scheint wesentlich seltener vorzukommen. Fälle von Faktor V-Mangel, die heute als Owrensche Krankheit oder Parahämophilie — nach Brinkhous und Mitarbeiter als Hämophiloid State A — bezeichnet wird, wurden von Owren, Frank und Mitarbeiter, Stohlman und Mitarbeiter, de Vries und Mitarbeiter, Brink und Mitarbeiter, Alexander und Mitarbeiter, Deutsch, Marx, Redner und Mitarbeiter, Brennan und Mitarbeiter, Oeri und Mitarbeiter, Heni und Mitarbeiter mitgeteilt.

Sehr selten scheint auch ein angeborenes Defizit des Faktors VII zu sein, Hypokonvertinämie genannt oder nach Graham u. Brinkhous Hämophiloid State B. Wir konnten in der bisherigen Literatur nur 16 Fälle finden, die wir in der Übersichtstabelle 1 zusammengestellt haben. In ihr haben wir unter 17 und 18 eigene Befunde mit angeführt.

Wir hatten in letzter Zeit Gelegenheit, 2 Familien mit mehreren Fällen von Faktor VII-Mangel — mehr oder weniger schweren Grades — sowie 2 weitere Patienten, bei denen gleichfalls eine Verringerung des Faktor VII vorlag — allerdings ohne klinische Symptome einer hämorrhagischen Diathese (ein Befund, auf den auch Wurzel und Mitarbeiter kürzlich hinwiesen) —, zu untersuchen und halten uns wegen der Seltenheit der Beobachtung für berechtigt, kurz hierüber zu berichten, zumal

wir einige wesentliche klinische Beobachtungen damit verbinden konnten, die im Gegensatz zu den bisher in der Literatur vertretenen Auffassungen zu stehen scheinen.

II. Krankengeschichte der Patienten.

Krg. 1432/1953. Familie Pr. *Familienanamnese*: Die jetzt 34jährige Mutter hatte als Kind sehr häufig Nasenbluten, welches erst verschwand, nachdem ihr als junger Frau die Nase geätzt worden war. Bei Verletzungen neigte sie dazu, stärker zu bluten. Eine Tonsillektomie, die mehrfach angeraten wurde, wurde von dem Onkel, der selbst Arzt war, abgelehnt, ohne daß ihr heute die Gründe dafür bekannt sind. Menarche mit 13 Jahren, wobei die 1. Periode 21 Tage anhielt. Auch die 2. Mensesblutung, die etwa ¼ Jahr später auftrat, dauerte wieder so lange. In der Folgezeit stellte sich die Periodenblutung regelmäßiger ein, war aber immer außerordentlich stark. Während der ersten 2—3 Tage war die Patientin in der Regel bettlägerig. Auch zwischen der Periode hatte sie sehr häufig Unterleibsschmerzen, die mitunter 1—2 Tage Bettruhe notwendig machten. 1948 Spontangeburt eines gesunden Mädels; die Blutung im Anschluß an die Geburt, die in einer Klinik stattfand, war nicht übermäßig groß, doch kam es zu einer sehr geringen, aber lang anhaltenden Nachblutung, die von der Patientin bei der Entlassung aus der Klinik verschwiegen wurde. Noch 10 Wochen nach der Geburt hatte sie einen mäßigen, blutigen Ausfluß.

Die Periode ist im Laufe der Jahre regelmäßiger geworden, dauert nur noch etwa 7—8 Tage, ist stärker als normal, aber nicht mehr so stark, wie dies während der ersten Jahre der Fall war. Der Schmerz im Intermenstruum ist nicht mehr so ausgeprägt, zwingt nur selten zur Bettruhe, während die Schmerzen am 1. Tage der Periode noch sehr stark sind und häufig einen Tag Bettruhe notwendig machen.

Pat. 1. A. Pr., *Eigene Anamnese*: Mit 6 Wochen wurden von der Mutter bei dem Kind (A. Pr.) erstmals Blutungen aus dem Darm festgestellt. Es handelte sich um helles, nicht geronnenes Blut, welches z. T. mit dem Stuhl abging, teils aber auch in sehr geringer Menge zwischen dem Stuhlabgang in der Windel nachweisbar war. Der behandelnde Arzt nahm eine Ernährungsstörung an und verordnete eine Buttermilchdiät. Eine wesentliche Besserung trat nicht ein; erst langsam, im Verlaufe eines Vierteljahres verschwand die Darmblutung völlig.

Schon bei dem Säugling fiel der Mutter gelegentliches Nasenbluten auf, das von ihr im Hinblick auf ihre eigene Erfahrung nicht gewertet wurde. Verstärkt beobachtete sie dies, als die Kleine größer wurde und laufen lernte. Mit 3 Jahren wurde eine Tonsillektomie durchgeführt, die ohne stärkere Nachblutung verlief. Seit Oktober 1953 fiel der Mutter wieder stärkeres Nasenbluten auf. Die Blutverluste waren dabei sehr groß. Anlaß zum Nasenbluten war entweder ein Stoß oder ein Schlag oder ein stärkeres Nasenputzen; mitunter kam dies aber auch völlig spontan.

Wegen eines vereiterten Zahnes wurde am 17. 12. 53 eine Zahnextraktion durchgeführt. Im Anschluß an die Extraktion kam es zu einer schweren Blutung, die vom Zahnarzt zunächst durch eine Tamponade behandelt wurde. Nach 30 Std war die Blutung immer noch nicht zum Stehen gekommen, das Kind sah sehr blaß und verfallen aus, weshalb der Hausarzt die sofortige Einweisung veranlaßte.

Befund (18. 12. 53). 5jähriges Mädel, sehr blasse Hautfarbe, keine Petechien oder sonstige Hautblutungen. Schlecht gefüllter Puls. Im Munde findet sich frisches, nicht geronnenes Blut sowie an der Stelle des ersten Prämolaren links eine größere Wunde, die austamponiert ist, aus der ständig Blut nachsickert. Das Blutbild ergibt folgenden Befund: Hb. 50%, Ery. 2,8 Mill. F. I. 0,9, Leuco. 10200, Jugendl. 2%, Stabk. 8%, Segmentk. 59%, Lympho. 29%, Mono. 2%. Blutungszeit: 5 min

35 sec, Gerinnungszeit: 15 min, Thrombocyten 151000, Retraktion normal, Blutgruppe: B Rh +.

Eine sofortige eingehende Untersuchung der Gerinnungsfaktoren war nicht möglich. Wir waren gezwungen, sofort therapeutisch zu handeln. Bei dem wesentlichsten Befund der verlängerten Gerinnungszeit wurde in allererster Linie an das Vorliegen einer Parahämophilie bzw. einer Hypokonvertinämie gedacht. Da es sich um ein Mädchen handelte, schied eine Hämophilie mit größter Wahrscheinlichkeit von vornherein aus. Eine Hemmkörperhämophilie war kaum anzunehmen, da in der Anamnese eine Bluttransfusion nicht angegeben war, zum anderen das Alter des Kindes weitgehend dagegen sprach. Eine Afibrinogenämie war gleichfalls unwahrscheinlich, da ja immerhin eine Gerinnung, wenn auch verzögert, festgestellt worden war. Es hätte sich höchstens um eine Hypofibrinogenämie handeln können. Ebenso unwahrscheinlich war bei der Seltenheit der Krankheit eine Fibrin-Stabilisierungskrankheit nach Lüscher u. Labhard. Die größte Wahrscheinlichkeit sprach also für eine Parahämophilie bzw. Hypokonvertinämie.

Therapeutisch wurde zunächst versucht, durch eine lokale Tamponade mittels Thrombin getränkter Gelatine-Tampons die Blutung zum Stehen zu bringen. Es war dies völlig unmöglich, da die Tampons, fast möchte man sagen von der Blutung weggeschwemmt wurden. Nur bei intensiver Kompression war eine gewisse Wirkung zu spüren. Tachostypt 10 cm³ i.v. gegeben brachte gleichfalls keine Änderung. Wir entschlossen uns daher auf Grund der oben skizzierten differentialdiagnostischen Überlegung ACC 76 (Behring-Werke) 50 mg i.v. zu injizieren. Nach einer Viertelstunde stand die Blutung vollkommen, die Tamponade konnte entfernt werden.

Am folgenden Tage wurden nochmals prophylaktisch 50 mg ACC 76 injiziert, sowie im Laufe des Tages, im Hinblick auf die starke Anämie, 250 cm³ Blut (Konserve B Rh) transfundiert. In den folgenden Tagen wurde keinerlei Blutung mehr beobachtet, das Hämoglobin sowie die Erythrocyten stiegen langsam zur Norm an.

4 Wochen später hatten wir Gelegenheit, das Blut des Kindes — zu dieser Zeit bestanden keine Blutungen — zu untersuchen. Zur Bestimmung der Gerinnungsfaktoren benutzten wir die in den Laboratoriumsblättern (Behring-Werke) Heft 2 angegebenen Methoden. Dabei fand unsere seinerzeitige Vermutung, daß es sich wahrscheinlich um eine Hypokonvertinämie handeln könne, für die ja auch der therapeutische Erfolg mit ACC 76 sprach, ihre volle Bestätigung. Im einzelnen erzielten wir folgende Resultate:

Der *Prothrombingehalt im Plasma* war, nach dem Zweiphasenverfahren bestimmt, normal. Ebenso auch der Faktor V-Gehalt. Dagegen konnten wir nur 16% der Norm an Faktor VII finden und auch die Einphasengerinnungszeit nach Quick betrug nur 18% der Norm (50 sec). Der Prothrombinverbrauchstest war vollkommen normal, die Rekalzifizierungszeit betrug 135 sec, wich also nur gering von der Norm ab. Die Untersuchung im Thrombokinasebildungstest ergab eine ganz leicht verzögerte Thrombokinasebildung von 100%, die sich durch Zusatz von normalem Serum, ACC 76 oder gereinigtem Faktor VII normalisieren ließ. Auch der Zusatz von mütterlichem Serum erbrachte diese Normalisierung der Thrombokinasebildung. Nicht dagegen der Zusatz von Dicumarolserum, in dem ja der Faktor VII fehlt. Die Thrombocyten betrugen 180000 und waren morphologisch unauffällig, die Blutungszeit 4 min 34 sec, die Gerinnungszeit 7 min 26 sec, die Retraktion war normal, das Serum-Kalzium war 9,3 mg-%. Der Eiweißgehalt im Plasma war 6,5%, der Rest-N im Plasma 0,04%, das Fibrinogen 0,37%. Die Papierelektrophorese zeigte folgende Werte: Albumin 47,3%, α_1-Globulin 6,3%, α_2-Globulin 11,3%, β-Globulin 13,6%, Fibrinogen 7,6%, γ-Globulin 13,9%.

Besonders interessant sind noch die Befunde der thrombelastographischen Untersuchungen nach Hartert. Unseres Wissens hat bisher nur J. Jürgens —

dem wir für die Einsicht in sein Manuskript danken — über eine solche Untersuchung bei Hypokonvertinämie berichtet. Unsererseits wurden nur Nativ-Thrombelastogramme verwertet. Zur Nomenklatur weisen wir kurz darauf hin, daß wir neben den Werten K_1 (Thrombusbildungszeit, gemessen von der Reaktionszeit bis zu einer Verbreiterung der Kurve um 20 mm) einen Wert von B^{30} (diejenige Breite der Kurve, die nach einer halben Stunde erreicht wird) und K_2 (der Zeit, die vom Beginn des Thrombelastogrammes bis zur normalen Thrombuselastizität vergeht) unterscheiden. $m\Sigma$ entspricht dem Werte von $m\Sigma$ von Hartert (also die maximale

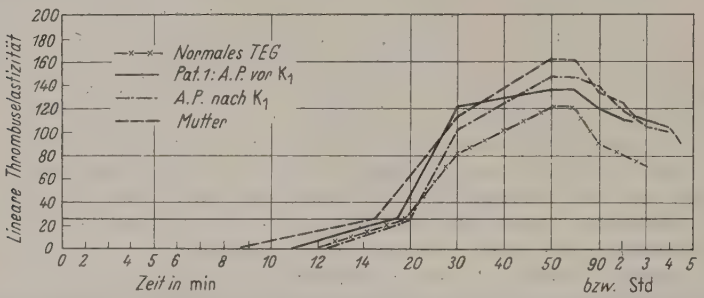


Abb. 1 Schematische Wiedergabe im Koordinatensystem der Thrombelastogramme von Pat. 1 bzw. der Mutter. Die r-Werte gelten vom O-Punkt bis zum Kurvenbeginn. Die K_1-Werte von r bis zur Breite von 20 mm (markierter Strich oberhalb der Thrombuselastizität 20). Die weiteren K-Werte lassen sich von r gerechnet bis zu der entsprechenden Zeit messen. Die Werte B^{30}, B^{60} usw. sind auf der Abszisse abzulesen.

Thrombusfestigkeit, gemessen an der breitesten Stelle der TEG-Kurve). B^{60}, B^{90}, B^{120} sind die Werte der Thrombusfestigkeit, die nach 1 Std bzw. 1½ Std bzw. 2 Std erreicht werden.

Wie aus der Darstellung Abb. 1 zu ersehen, besteht weder eine Abweichung der Reaktionszeit noch der Werte K_1 und K_2 von der Norm. Die Thrombusfestigkeit ist gegenüber der Norm geringfügig erhöht, doch liegen diese Werte in einem Bereich, der nach Hartert nicht als pathologisch angesehen werden kann. Auch die postmaximale Thrombuserschlaffung weicht nicht von der Norm ab, die Werte B^{60}, B^{90}, B^{120} laufen parallel der Normalkurve. Eine Änderung dieses Bildes ergibt sich auch nicht nach Applikation von 100 mg K_1 oral, worauf später noch eingegangen werden soll.

Nach dem gesamten unter 17 in Tabelle 1 bzw. in Tabelle 2 zusammengefaßten Befunden kann also kein Zweifel herrschen, daß es sich um einen *angeborenen Mangel an Faktor VII*, also um eine Hypokonvertinämie handelt. Während der nächsten 8 Monate hatten wir noch 8mal Gelegenheit, den Faktor VII-Gehalt des Blutes zu bestimmen. Immer betrug dieser zwischen 15 und 18% der Norm, doch werden wir im einzelnen noch auf diese Befunde eingehen.

Da auch die Mutter eine seit ihrer Jugend bestehende Blutungsneigung, die allerdings in den letzten Jahren weniger ausgeprägt in Erscheinung trat, zeigte, untersuchten wir auch hier 3mal die Gerinnungsfaktoren des Blutes.

Der *Prothrombingehalt im Plasma der Mutter* war, nach dem Zweiphasenverfahren bestimmt, normal; ebenso auch der Faktor-V-Gehalt. Der Faktor-VII-Spiegel war leicht erniedrigt, 80% der Norm und die Einphasengerinnungszeit

nach QUICK etwas verlängert (87% der Norm). Im Gegensatz zu der Tochter war der Prothrombinverbrauchstest deutlich gestört. Nach 1 Std waren noch 47%, nach 6 Std noch 35% Prothrombin im Serum nachweisbar. Der Thrombokinasebildungstest war völlig normal, ebenso auch die Rekalzifizierungszeit mit 126 sec.

Während die 1. Untersuchung im Intermenstruum stattfand, konnte die 2. Untersuchung einen Tag nach einer mäßig starken Periode (8 Tage) durchgeführt werden. Wieder war der Prothrombingehalt, im Zweiphasenverfahren bestimmt, normal, ebenso auch der Faktor V. Der Faktor VII war etwas stärker vermindert und betrug 70% der Norm. Die Einphasengerinnungszeit nach QUICK war mit 24,5 sec etwas verzögert (68—72% der Norm), während die Rekalzifizierungszeit mit 114—116 sec normal ausfiel. Im Gegensatz zur ersten Untersuchung war der Prothrombinverbrauchstest diesmal normal, 1 Std nach der Entnahme waren mit der Zweiphasenbestimmung nur noch etwa 5% Prothrombin, mit der Einphasenmethode etwa 10% Prothrombin im Serum der Pat. nachweisbar. Gegenüber der 1. Untersuchung konnte diesmal eine Störung der Thrombokinasebildung im Biggs-Test bei Verwendung von Plasma, Serum und Thrombocyten der Pat. nachgewiesen werden. Es wurden zwar 100% Plasma-Thrombokinase gebildet, aber erst nach einer verzögerten Aktivierungszeit von 6 min. Die gestörte Thrombokinasebildung ließ sich durch Zusatz von normalem Serum, nicht dagegen durch Al-Plasma oder durch normale Thrombocyten beheben. Die Art und das Ausmaß der Thrombokinasebildungsstörung entsprach dem Befund der Tochter. Der Cephalin-Cholesterin-Flockungstest war normal, während die Cadmiumprobe deutlich positiv ausfiel.

Auch bei der Mutter war der thrombelastographische Befund, den wir zu wiederholten Malen erheben konnten, immer völlig normal. (S. Abb. 1.)

Nach den gesamten Befunden, die in der Tabelle 4 zusammengefaßt sind, besteht also kein Zweifel, daß auch bei der Mutter eine Hypokonvertinämie — wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei der Tochter — vorliegt.

Pat. 2, Familie K. Die 19jährige Pat. Christel K., die uns wegen lang anhaltender Periodenblutung konsultierte, nachdem sie außerhalb bereits mehrere Jahre dessentwegen von verschiedenen Gynäkologen erfolglos behandelt worden war, litt seit frühester Jugend an häufigem und anhaltendem Nasenbluten. Menarche mit 15 Jahren, zunächst normal. Bereits die 2. Periode war sehr stark und dauerte 21 Tage. Diese war auch in der Folgezeit mehr oder weniger verlängert und immer sehr stark, weshalb die Pat. seit 4 Jahren fachärztlich behandelt wurde. Ein gynäkologischer Befund war nie festzustellen. Eine Milzbestrahlung war ohne Erfolg durchgeführt worden. Während der letzten Zeit wurde regelmäßig bei jeder Periode Ovocyklin bzw. Lutocyklin injiziert. Der Erfolg war immer wenig befriedigend, weshalb die Pat. uns zu einer gerinnungsphysiologischen Untersuchung aufsuchte. Das Blutbild ergab folgende Befunde: Leukocyten 8600, Stabkernige 2%, Segmentkernige 70%, Lymphocyten 26%, Monocyten 2%. Hämoglobin 80%, Erythrocyten 3,8 Mill., Thrombocyten 120000, Blutungszeit 4½ min, Gerinnungszeit 8 min, Retraktion normal. Der Prothrombingehalt nach der Zweiphasenmethode war normal, ebenso auch der Faktor V. Dagegen konnten wir nur 60% der Norm an Faktor VII finden und auch die Einphasengerinnungszeit nach QUICK war stark verlängert, 60% der Norm. Der Prothrombinverbrauchstest war normal, die Rekalzifizierungszeit betrug 123 sec. Im Gegensatz zu unserer 1. Pat. war der Thrombokinasebildungstest normal. Der Cephalin-Cholesterin-Flockungstest im Serum war deutlich positiv, während die Cadmiumreaktion kein Abweichen von der Norm zeigte.

In der Folgezeit konnten wir im Verlaufe eines Dreivierteljahres noch mehrere Male die Gerinnungsfaktoren bestimmen und fanden regelmäßig die Faktor-VII-Konzentration im Blut zwischen 50 und 60% der Norm bei einer verlängerten Einphasen-

Tabelle 1.

Autor	Patient	Blut-Ger.-Zt.	Blutungszeit	Retraktion	Thromb.-Zahl	Capillarfragilität	1-Phas. Ger.-Zt. Quick	Prothr. 2-Phas. Ger.-Zt.	Faktor V	Faktor VII	Prothr.-Verbr.	Recalz.-Zt.
1 B. Alexander u. Mitarbeiter	weibl. 4 Jahre alt	14—17 min (N = 7—14 min)	12,5 min N = 2—5 min)	N	N	N	stark verl. 62—93 sec (N = 15—16 sec	N verzög. Thromb.-Bildg.	N	ver-mindert	N	
2 P. A. Owren	männl. 38 Jahre alt	14 min (N = bis 10,5 min)	N		N	N	55—60 sec (N = 14 sec)	N (Spez. 1-Phas. Best.)	N	ver-mindert	fast N	
3 J. L. Beaumont u. J. Bernhard	weibl. 8 Monate alt	20 min	9 min	N	N	N	stark verlängert	N verz. Thromb.-Bildg.	N	ver-mindert	ver-mindert	
4 Van Belle (1952)	männl. 17 Jahre alt	10 min	5 min	N		N	60 sec			ver-mindert	ver-zögert	
5 Van Belle (1952)	weibl. 22 Jahre alt	15 min	6 min	N		N	60 sec			ver-mindert		
6 Van Belle (1952)	männl. 14 Jahre alt	10 min	6 min	N		N	44,3 sec			ver-mindert		
7 Van Belle (1952)	männl. 10 Jahre alt	12 min					42 sec			ver-mindert		

8 Van Belle (1952)	männl. 7 Jahre alt	12 min	6 min	N		N	41 sec			ver- mindert		
9 Van Belle (1952)	weibl. 2 Jahre alt	9 min	5½ min	N		N	40 sec			ver- mindert		
10 Ch. L. Crockett (1949)	weibl. 5 Jahre	11—48 min	2½ min	N			62—92 sec	60%	50 — 60%			
11 A. S. Giordano (1943)	männl. 22 Jahre alt	55 min	4 min	N		+	210 sec					
12 P. G. Frick u. P. S. Hagen (1953)	weibl. 24 Jahre alt	31 min (N = 12—20 min	14 min (N = 1—6 min)	N	N	N	67,5 sec (N = 15—16 sec)	N verz. Thromb.- bildg.	N	ver- mindert	N	(N = 75—150 sec)
13 J. H. Lewis, J. W. Fresh and J. H. Ferguson (1953)	weibl. 14 Jahre alt	ver- längert 13—28 min	2,15 min	N	N	N	verlängert	N	N	stark ver- mindert 2,5%	mäßige aber deutl. Vermin.	
14 J. H. Lewis, J. W. Fresh and J. H. Ferguson (1953)	männl. 32 Jahre alt	30—88 min	1,15 min	N	N	N	verlängert	N	N	stark ver- mindert 3%	mäßige aber deutl. Vermin.	
15 J. Jürgens (1953)	männl. 14 Jahre alt			N	N	N	verlängert	N	N	verring. weniger als 10%	N	

Tabelle 1 *(Fortsetzung)*.

Autor	Patient	Blut-Ger.-Zt.	Blutungszeit	Retraktion	Thromb.-Zahl	Kapillarfragilität	1-Phas. Ger.-Zt. Quick	Prothr. 2-Phas. Ger.-Zt.	Faktor V	Faktor VII	Prothr.-Verbr.	Recalz.-Zt.
16 S. Jenkins	weibl. 49 Jahre alt	8 min	N	N	N	N	verlängert 39—70 sec (N = 15—17 sec)	N etwas verzögert	N	ver- ringert	N	
17 Fr. Koch, H. E. Schultze G. Schwick u. F. K. Beller	weibl. 5 Jahre alt	8—25 min	N	N	N	N	50 sec (N = 21—23 sec	N verz. Thromb.- Bildg.	N	ver- mindert 16%	N	135 sec (N = 90—130 sec
18 Fr. Koch, H. E. Schultze, G. Schwick u. F. K. Beller	weibl. 19 Jahre alt	10 min	N	N	N	N	25 sec (N = 21—23 sec)	N	N	ver- mindert 50— 60%	N	123 sec (N = 90—130 sec)

gerinnungszeit. Die übrigen Befunde waren immer normal. Auf Grund dieser Ergebnisse besteht wohl kein Zweifel, daß es sich auch im vorliegenden Falle um einen angeborenen Mangel an Faktor VII, also eine Hypokonvertinämie handelt, wenn dieser Mangel auch nicht so ausgeprägt ist, wie bei unserer 1. Pat. (S. Sp. 18 der Tabelle 1.)

Wir hatten nun Gelegenheit, auch die engere Familie zu untersuchen. Während der Vater anamnestisch keinerlei Blutungsanomalien aufwies, ergab die mehrmalige gerinnungsphysiologische Untersuchung bei sonst normalen Werten auch hier eine deutliche Verringerung des Faktor VII auf 60—68% der Norm. Der Cephalin-Cholesterin-Flockungstest im Serum war ebenso positiv, wie die Cadmiumprobe negativ ausfiel. Die übrigen Befunde sind aus der Tabelle 2 zu ersehen.

Umgekehrt gab die Mutter an, daß sie früher häufig Nasenbluten gehabt hätte; auch sei die Periode, die seit 2 Jahren ausgesetzt habe, früher zwar regelmäßig aber doch recht stark gewesen. Die gerinnungsphysiologische Untersuchung ergab hier keinen pathologischen Befund.

Auch die Schwester unserer Pat. hatte als Kind unter starkem Nasenbluten zu leiden, bis eine Verätzung der Nase durchgeführt wurde. Im Gegensatz zu ihrer Schwester war die Periode völlig unauffällig. Wie aus der Tabelle 2 zu ersehen, fand sich hier eine mäßige Verringerung des Faktor VII auf 75%.

Tabelle 2. *Laboratoriumsbefunde der eigenen Patienten bzw. deren Familienangehörigen.*

	Ger.-Zeit	Blutungszeit	Retraktionszeit	Thrombocyten Zahl	Capillarfragilität	1-Phas-Ger.-Zt. Quick	Prothr. 2-Phas. Meth.	Faktor V	Faktor VII	Prothr.-Verbr.	Recalzifizierungs-Zeit	Biggs-Test
1 Pat. 1 A. P.	8—23 min	N	N	N	N	50 sec (N = 21 bis 23 sec)	N Verzögerte Thromb.-Bildg.	N	13 bis 18%	N	130 sec (N = 90 bis 130 sec)	leicht verzögert. Normalis. durch Serum, Faktor VII
2 Mutter von Pat. 1	8—10 min	N	N	N	N	23,5 sec	N	N	60 bis 80%	1. Gestört n. 1 Std noch 47% n. 6 Std noch 35% Prothr. im Serum 2. N	126 sec	1. normal 2. leicht verzögert wie bei der Tochter
3 Pat. 2 Chr. K.	8 min	N	N	N	N	25 sec	N	N	50 bis 60%	N	123 sec	Grenze der Norm
4 Vater K.	8 min	N	N	N	N	23 sec	N	N	60 bis 68%		126 sec	
5 G. K. Schwester	7 min	N	N	N	N	23 sec	N	N	75%		125 sec	
6 Mutter K.	4 min	N	N	N	N	20 sec	N	N	100%		130 sec	
7 H. Ha.						24 sec	112%	100%	63%	N	120 sec	normal
8 H. Mü.						25,5 sec	118%	85%	52%	N	108 sec	normal

Abb. 2 zeigt die Thrombelastogramme der Familie K. im Vergleich zu einem normalen TEG. Aus dem Überblick ergibt sich, daß wesentliche Änderungen gegenüber der Norm nicht bestehen. Die Reaktionszeiten liegen ebenso im normalen Streubereich wie die K_1-Werte. Eine Ausnahme bildet lediglich der Wert der Mutter, der mit 8 min 3 sec die Normgrenze unterschreitet. Doch soll auf Einzelheiten in anderem Zusammenhang eingegangen werden.

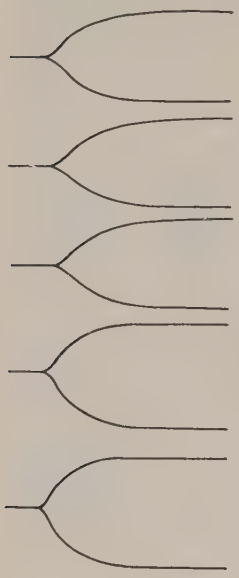


Abb. 2. Thrombelastogramme der Familie K schematisch von oben nach unten: TEG einer gesunden Versuchsperson, der Patientin 2, des Vaters, der Schwester sowie der Mutter.

Zusammenfassend haben wir also in dieser Familie, sowohl bei dem Vater, wie bei den 2 Kindern eine Verringerung des Faktor VII bei sonst normalen Werten feststellen können, die allerdings nur in einem Falle zu stärkeren Erscheinungen einer hämorrhagischen Diathese geführt haben.

Außer diesen beiden Familien mit mehreren Fällen von angeborenem Faktor VII-Mangel verfügen wir noch über 2 weitere Beobachtungen, bei denen in wiederholten Untersuchungen innerhalb Jahresfrist ebenfalls eine Verminderung von Faktor VII zwischen 52 und 68% der Norm — allerdings ohne irgendwelche hämorrhagischen Symptome — festgestellt werden konnte. Eine Erkrankung, die diese Verminderung erklären könnte, ist nicht vorausgegangen und auch z. Z. auszuschließen, so daß wir keinen Zweifel haben, daß es sich auch hier um eine angeborene Verringerung des Faktor VII handelt. Wegen der fehlenden klinischen Symptomatologie — die Entdeckung dieser Fälle erfolgte zufällig im Rahmen anderer uns interessierender gerinnungsphysiologischer Untersuchungen — sind diese beiden Patienten auch nicht in der Tabelle 1 aufgeführt. Wir erwähnen sie nur in Zusammenhang mit später zu besprechenden Untersuchungen mit Vitamin K_1.

In der Folgezeit hatten wir nun Gelegenheit, bei unseren beiden Patienten mit manifesten Symptomen der hämorrhagischen Diathese einige interessante Beobachtungen anzustellen.

Am 2. 1. 54 kam unsere 1. Pat. (A. Pr.) erneut mit folgender Anamnese zur Aufnahme: Kurz nach Weihnachten 1953 begann der rechte untere Backenzahn zu schmerzen; gelegentlich wurde auch eine Eiterabsonderung bemerkt. Am 30. 1. 53 bildete sich eine blau-rote Vorwölbung am Zahn, die größer und größer wurde, aus der es dann am folgenden Tage blutete. Der Zahnarzt hielt eine Extraktion des Zahnes für notwendig. Auf Grund der letzten Erfahrungen brachte die Mutter das Kind zur Behandlung zu uns. Bei der Allgemeinuntersuchung konnten wir mehrere teils flächenhafte, teils petechiale Blutungen der Haut, besonders der Beine feststellen. Am Unterkiefer rechts im Bereich des vorderen Molaren fand sich eine blutgefüllte cystische Vorwölbung, aus der es im Verlaufe der nächsten Tage

mehrfach blutete. Eine Anämie stärkeren Grades lag nicht vor. Die Blutungszeit betrug 2 min 5 sec, die Gerinnungszeit jetzt 5 min 45 sec, die Thrombocyten 150000. Die Bestimmung der Gerinnungsfaktoren ergab wieder ein Defizit von Faktor VII. Es waren nur 16% der Norm nachweisbar bei stark verlängerter Einphasengerinnungszeit von 60 sec., während der Prothrombingehalt im Plasma wieder normal war. Ebenso waren sämtliche anderen Faktoren normal. Wir verweisen im übrigen auf Tabelle 2.

Nach Ansicht der meisten Autoren (Lasch u. Roka) nimmt die Leber bei der Bildung des Faktor VII eine zentrale Stellung ein; eine Ansicht, die allerdings von J. Jürgens u. Studer nicht geteilt wird. Mit den üblichen Leberfunktionsproben gelang es uns nicht — wie auch anderen Autoren —, eine Störung der Leber nachzuweisen. Der Urin war frei von Gallenfarbstoffen. Weder die Bilirubinbestimmung noch die Galaktosebelastung, noch die Gesamteiweißbestimmung einschließlich Elektrophorese, noch die Labilitätsproben — Thymol-Trübungsprobe, Weltmann, Takata-Ara —, noch die Cholesterinbestimmung ergaben bei 2maliger Durchführung irgend ein Abweichen von der Norm. Der Cephalin-Cholesterin-Flockungstest sowie die Cadmiumprobe waren gleichfalls normal; ein Befund, den früher schon Hagen — abgesehen von einem positiven Cephalin-Cholesterin-Flockungstest — erheben konnte.

III. Therapeutische Maßnahmen.

Bevor wir nun im folgenden auf unsere therapeutischen Beobachtungen und die sich daraus ergebenden Untersuchungen eingehen, wollen wir noch kurz an Hand der Übersichtstabelle 3 auf die typischen anamnestischen Angaben bei Patienten mit Faktor VII-Mangel hinweisen. Aus ihr ergeben sich die häufigsten Blutungstypen, während die Tabelle 1 die charakteristischen Laboratoriumsbefunde der bisher beschriebenen Fälle zusammenfaßt.

Zunächst von dem Gedanken einer Leberfunktionsprobe ausgehend, haben wir den ursprünglichen von Koller angegebenen Vitamin K-Test — in der Modifikation von Lasch u. Linke — durchgeführt.

Nach der Bestimmung der Ausgangswerte nüchtern, wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen bei Bettruhe je 100 mg Synkavit forte i.m. injiziert. Am 4. Versuchstage wurde 24 Std nach der letzten Injektion erneut eine Bestimmung durchgeführt. Die Gerinnungsfaktoren, speziell Prothrombin und Faktor VII zeigten dabei keinerlei Änderung. Der Versuch fiel also positiv aus und würde im Sinne der bisherigen Auffassung für eine Leberschädigung sprechen. — Auf die Ergebnisse einer Belastung mit einmaliger hoher Gabe von 200 mg K_1 werden wir später im Zusammenhang mit der Therapie eingehen.

Trotzdem es unter dieser Medikation von Synkavit forte — 100 mg pro die — nach 3 Tagen zu keinem Anstieg des Faktor VII kam, konnten wir klinisch ein Sistieren der Blutung beobachten. Wir haben eingangs in der Anamnese darauf hingewiesen, daß wir nach der 2. Aufnahme des Kindes während der ersten Tage mehrfach Blutungen aus dem Zahnfleisch beobachten konnten. Noch am 2. Tage nach Synkavit kam es spontan während der Nacht zu Nasenbluten, welches erst auf Tamponade zum Stehen kam. Auch am 3. Versuchstage trat noch einmal Nasenbluten auf. Vom 4. Tage ab — wir gaben Synkavit forte über den eigentlichen Versuch hinaus, insgesamt 5 Tage in der gleichen Dosierung — wurde keinerlei Blutung mehr beobachtet. Am 5. Behandlungstage ließen wir die Zahnextraktion — Dozent Dr. Dr. Keil vom hiesigen Zahnärztlichen Institut — durchführen. Es kam zu keiner nennenswerten Nachblutung! Der Verlauf war bis

Tabelle 3. *Gegenüberstellung der eigenen mit den klinischen Angaben anderer Autoren.*

Autoren	Geschlecht und Alter (J)	Blutungstendenz in der Familie	Alter bei den 1. Hämorrhagien	Blutungstyp: Vermehrte Blutung bei: Verletzungen	Operationen und Geburten	Zahnwechsel	Kontusionen (Hämatome)	Andere Hämorrhagien: Epistaxis	Hypermenorrhoe	Hämarthrose	Purpura	Lungen	Magen-Darm	Harnwege	Nabelblutungen	Besserung bei Behandlung mit: Transfusionen	Vitamin K	ACC 76
1 Alexander u. Mitarbeiter	♀ 4	+	1. Lebenstag	+		+	+	+			+	+	+	±	+			
2 Owren	♂ 38	∅	3 Jahre	+		+	+	+		+	+							
3 Beaumont u. Mitarbeiter	♀ 1	∅	4. Lebenstag					+			+		+		+			
4 Van Belle	♂ 17	+	Früheste Jgd.	+		+	+	+			+					+	∅	
5 Van Belle	♀ 22	+	Früheste Jgd.	+		+	+	+	+					+			∅	
6 Van Belle	♂ 14	+	Früheste Jgd.	+		+											∅	
7 Van Belle	♂ 10	+	Früheste Jgd.	+		+		+						+				
8 Van Belle	♂ 7	+	Seit Geburt	+		+	+	+		+	+				+			

| | | |

zum 4. Tage nach der *Extraktion völlig komplikationslos.* Bewußt hatten wir am Tage der Extraktion die Synkavit-Behandlung abgebrochen. Als die Blutung jetzt am 4. Tage nach der Extraktion aus der Alveole einsetzte und zwar relativ stark, wurde am folgenden Tage K_1 — *Konakion — oral, 2mal 50 mg pro die gegeben*[1]. *Nach etwa 8 Std hörte die Blutung auf.* Während der nächsten 5 Tage wurde wieder K_1 in gleicher Dosierung von 100 mg täglich oral gegeben. *Es kam zu keinem Anstieg des Faktor VII, aber die starke Blutung,* die am 4. Tage nach Absetzen des Synkavit eingesetzt hatte, *wurde im Anschluß an die 1. Gabe von K_1 nicht mehr beobachtet.*

Wie stark diese Blutung war, ist aus dem Sturz des Hämoglobin von einem Ausgangswert von 75% Hb bei 4,2 Mill. Ery. auf 40% Hb. bei 2,0 Mill. Ery. ersichtlich. Im Hinblick auf diese Anämie wurde, da die Entlassung bevorstand, eine Bluttransfusion von 300 cm³ gruppengleichen Blutes (B Rh) durchgeführt.

Wenn man den 2. klinischen Aufenthalt des Kindes *zusammenfassend* betrachtet, so konnte zunächst die eingangs gestellte Diagnose einer Hypokonvertinämie bestätigt werden. Es gelang weder mit hohen Dosen von Synkavit forte, 100 mg pro die, noch mit K_1, 100 mg pro die oral, eine Steigerung des Faktor VII im Blut zu erzielen. Klinisch trat aber eine eindeutige Besserung ein; während es jedoch unter Synkavit noch an den beiden ersten Tagen zu neuerlichen Blutungen kam, hörte nach K_1 bereits 8 Std nach der Verabreichung die Blutung auf. Die Überlegenheit des K_1 gegenüber Synkavit ist ja hinreichend bekannt. Auffallend ist hier, daß eine klinische Wirkung ohne jede Änderung des Faktor VII — insgesamt 7 Kontrollen — festzustellen war.

Auch das TEG, welches wir unter K_1-Medikation wiederholten, zeigte keinerlei wesentliche Änderung. Gegenüber dieser Beobachtung einer klinischen Besserung unter hoher K_1-Medikation könnte man den Einwand erheben, daß es sich um eine Spontan-Remission — wie dies bei der Hämophilie bekannt ist — gehandelt hat. Haben wir doch bei der ersten Anamnese gehört, daß bei dem Kinde im 3. Lebensjahr eine Tonsillektomie komplikationslos durchgeführt worden war. Um diesen Einwand zu entkräften, haben wir im Laufe des nächsten Jahres 7 längere behandlungsfreie Perioden eingeschaltet. Jedesmal kam es während dieser Zeit zu Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese; neben flächenhaften Hautblutungen wurden besonders Schleimhautblutungen, sei es aus der Nase, sei es aus dem Zahnfleisch, beobachtet. 2mal kam es bei dem lebhaften Kinde zu Kniegelenksblutungen, die eine orthopädische Behandlung notwendig machten. 1mal war das Nasenbluten so lang anhaltend, daß wir im Interesse einer *schnellen Blutstillung* wieder *100 mg ACC 76* i.v. injizierten. *Die Blutung kam, wie schon bei der ersten Behandlung, unmittelbar nach der Injektion zum Stehen.*

Andererseits wurden während der 7 Behandlungsperioden — täglich 100 mg K_1 oral — keinerlei Blutungen beobachtet, wobei auffiel, daß,

[1] Der deutschen Hoffmann-La Roche AG., Grenzach, Baden, danken wir für die Überlassung der Versuchsmengen K_1.

falls Blutungen bei Beginn der Medikation vorhanden waren, diese meist nach 8—10 Std sistierten.

Dieser 7malige Versuch innerhalb eines Jahres scheint uns doch eindeutig den Einwand, es könnte sich um eine spontane Remission handeln — die wir an sich nicht völlig ablehnen wollen —, zu widerlegen.

Nach diesen guten Erfahrungen mit der K_1-Therapie bei unserer 1. Patientin lag es nahe, dies auch bei unserer 2. Patientin zu verordnen. Doch haben wir hier nicht die gleiche Versuchsanordnung durchführen können.

Während wir bei der 1. Pat. fortlaufend täglich 2mal 50 mg K_1 oral — abgesehen von den 7 behandlungsfreien Intervallen, unabhängig ob eine Blutung vorlag oder nicht — gaben, setzte hier die Medikation erst am 2. Tage der Periodenblutung mit gleicher Dosis aber nur für die Dauer der Blutung ein. Auch hier zeigte sich ein Erfolg derart, daß die vorher 2—3Wochen dauernde sehr starke Menstruation auf 7—8 Tage bei normaler Stärke normalisiert werden konnte. Allerdings kam es 2mal bei insgesamt 10 Periodenblutungen zu Verlängerungen auf 14 Tage bzw. 3 Wochen.

Die Gründe für dieses 2malige Versagen können wir nicht angeben, möglicherweise war das Präparat unwirksam geworden, da die Flasche, einmal angebrochen, wenn auch verschlossen und im Dunkel gehalten, längere Zeit gestanden hatte.

Entsprechend der Synkavit- bzw. K_1-Belastung unserer 1. Patientin haben wir auch hier den Faktor VII vor und nach 3 Tagen Belastung mit K_1 (2mal 50 mg oral täglich) untersucht. Ein Anstieg des Faktor VII war nicht festzustellen. Auf entsprechende Untersuchungen mit höherer Dosis werden wir später noch einmal eingehen.

Zusammenfassend läßt sich aber auch hier eine deutliche klinische Wirkung der K_1-Therapie feststellen.

IV. Diskussion.

Fragt man nach der bisherigen Therapie der Hypokonvertinämie — abgesehen von der Bluttransfusion —, so können wir die günstige Erfahrung von J. Jürgens mit dem ACC 76 zur sofortigen Blutstillung vollauf bestätigen. Für die Beurteilung der Vitamin K-Therapie ist aus der Literatur kein einheitliches Bild zu bekommen.

Alexander und Mitarbeiter sowie Owren machen keine diesbezüglichen Angaben. Beaumont und Mitarbeiter kommen zu dem Schlußurteil, daß ihr Fall Vitamin K-resistent war; doch ist aus ihren Angaben nicht ersichtlich, welches Präparat, ob Synkavit oder Vitamin K gegeben wurde. Van Belle, Crockett und Mitarbeiter sowie Giordano berichten nur, daß ihre Fälle K-resistent waren. Das verwandte Präparat bzw. die Dosierung wird nicht erwähnt, insbesondere fehlen Angaben über den klinischen Erfolg oder Mißerfolg. Hagen und Mitarbeiter machen über ihre Patientin, die später durch Frick u. Hagen als Hypokonvertinämie geklärt werden konnte, klare Angaben bezüglich Dosis und Art des Präparates. Im Verlauf von 3 Tagen wurden insgesamt 800 mg K_1 i.v. gegeben. Dies war verbunden mit einem Anstieg der Prothrombinzeit von 70,5 sec auf 102 sec, die Kontrolle hatte eine Prothrombinzeit von 17 sec. In einer zweiten Versuchsperiode

wurden 6 Tage nach einer Plasmainfusion 72 mg Menadionbisulfit i.v. gegeben. Die Prothrombinzeit stieg für 24 Std von 34 sec auf 51,5 sec (Kontrolle 12—13 sec). Die Autoren kommen zu dem Urteil, daß die Pat. Vitamin K-resistent war; doch fehlt jede Angabe über den klinischen Verlauf, die Beurteilung erfolgte allein auf Grund der Laboratoriumsuntersuchung. Lewis und Mitarbeiter berichten über ihren 1. Pat., daß Vitamin K und K_1 keinen Einfluß auf den Gerinnungsstatus bei ihrem Pat. hatte. Angaben über Dosis und Dauer der Verabreichung fehlen. Bei ihrem 2. Pat. geben sie an, daß eine Dosis von 250 mg K_1 täglich über 14 Tage verabreicht, ohne Einfluß auf die Gerinnungsfaktoren war. Aber auch hier fehlt die klinische Beurteilung. Jenkins schließlich verordnete 100 mg Synkavit täglich über 17 Tage ohne Anstieg der Faktoren. Eine Beurteilung des klinischen Erfolges oder Mißerfolges fehlt.

Zusammenfassend ist also nur eines mit Sicherheit festzustellen, daß es weder mit Synkavit noch mit K_1 gelang, den Faktor VII in diesen Fällen zu steigern; eine Erfahrung, die wir auch bei unseren beiden Patienten mit insgesamt 8 Kontrollen machen konnten (auf die eine Ausnahme bei unserer 2. Patientin bzw. auf die Befunde bei Hypokonvertinämie geringeren Grades mit höherer Dosierung von K_1 werden wir noch zu sprechen kommen). Über Anstieg des Faktor VII und Prothrombin nach K_1 bei *erworbenem* idiopathischen Blutungsübel infolge Faktor VII- und Prothrombin-Mangel berichtete kürzlich Witte. *Doch ist andererseits nach einer Übersicht der bisherigen Literatur bei angeborener Hypokonvertinämie immer nur der Befund im Laboratorium, d. h. die Faktor VII-Konzentration im Blut berücksichtigt worden. Über eine Änderung im klinischen Bild fehlt jede exakte Angabe. Wir glauben aber oben gezeigt zu haben, daß zwischen Klinik und Laboratorium eine eindeutige Diskrepanz besteht in dem Sinne, daß zwar der Faktor unverändert bleibt, die Blutungsneigung aber verschwindet.*

Um unsere *klinischen Erfolge mit* K_1 zu stützen, haben wir untersucht, ob es nicht doch gelingt, mit hoher Dosierung bei unseren Fällen von Hypokonvertinämie eine Steigerung des Faktor VII im Blut zu erreichen. Auf unsere negativen Erfolge mit 100 mg K_1 oral wiesen wir schon hin.

Der Übersicht halber haben wir unsere Versuchspersonen in 3 Gruppen eingeteilt.

Die 1. Gruppe umfaßt 5 Personen, die alle einmal je 20 mg K_1 oral erhielten. Die Kontrollen erfolgten 10—12 Std nach der Verabreichung. Ein Anstieg von Prothrombin wie auch Faktor VII war, wie zu erwarten, in allen Fällen festzustellen; die durchschnittlichen Werte sind aus der Tabelle 4 zu ersehen.

Die II. Gruppe bestand aus 7 *gesunden* Versuchspersonen, die sämtlich 2mal 150 mg K_1 oral im Abstand von wenigen Stunden bekommen hatten. Die Kontrollen wurden 15—20 Std nach der letzten Gabe durchgeführt. Das Prothrombin stieg auch hier in allen Fällen an, während der Faktor VII nur 5mal einen Anstieg zeigte, 2mal aber unbeeinflußt blieb.

In der III. Gruppe sind 3 Fälle von *Faktor VII-Mangel* zwischen 50—70% zusammengefaßt. Alle erhielten wie Gruppe II 300 mg K_1 in 2 Dosen von je 150 mg oral im Abstand von wenigen Stunden. Auch hier erfolgte die Kontrolle 15—20 Std nach der letzten Gabe von K_1. In 2 Fällen stieg das Prothrombin deutlich an, blieb aber in einem Falle unverändert, bzw. zeigte eine geringe Verminderung, während der Faktor VII in allen Fällen einen deutlichen Anstieg zeigte.

Tabelle 4.

Bestimmung	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Prothrombin	5mal Anstieg von 10—20% (Mittel: 16%)	7mal Anstieg von 4—44% (Mittel: 23%)	1mal Anstieg v. 7% 1mal Anstieg v. 13% 1mal 6% Vermind.
Faktor VII	5mal Anstieg von 20—50% (Mittel: 34%)	5mal Anstieg von 10—70% (Mittel: 52%) 2mal keine Beeinflussung	3mal Anstieg von 28—40% (Mittel: 34%)
Einphasen-Ger.-Zeit nach QUICK	Innerhalb von $\pm$ 2 sec keine Beeinflussung		

Darüber hinaus haben wir noch bei unserer ersten Patientin sowie ihrer Mutter 200 mg K_1 als Einzeldosis in ihrer Wirkung auf Prothrombin und Faktor VII getestet. Die Kontrolle erfolgte hier 5 Std nach der Verabreichung. Die Werte sind aus der Tabelle 5 zu ersehen. Es fällt dabei auf, daß die Patientin 1 mit der am stärksten ausgeprägten Hypokonvertinämie keinen Anstieg des Faktor VII zeigt, während die Mutter mit dem geringeren Defizit eine deutliche Vermehrung aufweist.

Ganz ähnlich ist auch der Befund bei unserer 2. Patientin, die bei einer früheren 3tägigen Belastung mit je 100 mg K_1 keine Änderung des Faktors zeigte, jetzt aber nach insgesamt 375 mg K_1 im Laufe von 24 Std eine deutliche Vermehrung des Faktor VII zeigte. Wir verweisen im Einzelnen auf die Tabelle 5.

Fassen wir unsere Untersuchungen mit K_1 zusammen, so konnten wir bei gesunden Versuchspersonen, wie zu erwarten, sowohl bei niedriger Dosierung wie auch bei hoher, einen Anstieg des Faktor VII erzielen. Auffallend war, daß bei hoher Dosierung dieses bei 2 Probanden nicht der Fall war. Bei einem von diesen beiden haben wir eine weitere Untersuchung mit 6mal 150 mg K_1 in 3 Tagen durchgeführt. Erst jetzt war am 3. Tage ein Anstieg des Faktor VII um 12% festzustellen.

Bei 5 Fällen leichter angeborener Hypokonvertinämie war bei hoher Dosierung ebenso ein Anstieg von Faktor VII zwischen 7 und 35% zu

Tabelle 5.

		Prothrombin	Faktor VII	Faktor V	Quickzeit	Recal.-Zeit	Prothrombinverbrauch Einphas.	Zweiphas.
Patient 1	1. Blutentnahme	100%	18%	100%	54 sec	122 sec	3 Std	6%
							6 Std	5%
	2. Blutentnahme (5 Std nach 200 mg K_1 oral)	100%	18%	100%	54 sec	113 sec	3 Std	3%
							6 Std weniger als	2%
Mutter von Pat. 1	1. Blutentnahme	107%	62%	100%	23 sec	141 sec	3 Std 25%	33%
							6 Std unter 10%	33%
	2. Blutentnahme (5 Std nach 200 mg K_1 oral)	120%	80%	100%	25 sec	115 sec	3 Std 15%	26%
							6 Std 10%	12%
Pat. 2 8^{00}:	1. Blutentnahme (8^{15} 125 mg K_1 11^{00} 125 mg K_1)	105%	64%	100%	20 sec	105 sec	1 Std 20%	unter 10%
15^{00}:	2. Blutentnahme (20^{00} 125 mg K_1)	113%	74%	100%	20 sec	107 sec	1 Std 20%	unter 10%
8^{00}:	3. Blutentnahme	113%	80%	100%	—		1 Std 20%	unter 10%

beobachten. Lediglich unsere 1. Patientin mit dem am stärksten ausgeprägten Mangel an Faktor VII zeigte weder nach einer Einzeldosis von 200 mg noch nach protrahierter tagelanger Verabreichung von täglich 100 mg K_1 irgendwelche Beeinflussung der Faktor VII-Konzentration im Blut.

Fragt man nach den Ursachen dieser Hypokonvertinämie, so sind prinzipiell 2 Möglichkeiten denkbar. Auf die 1., daß es sich um eine angeborene Störung der Faktor VII-Bildung handeln könnte, wurde bereits kurz hingewiesen. Andererseits ist es aber auch möglich, daß dieser Faktor zwar in ausreichender Menge im Organismus entsteht, aber durch einen Inhibitor vorzeitig abgebaut oder evtl. sehr schnell aus dem Körper ausgeschieden wird.

Gehen wir zunächst auf die erste Möglichkeit ein. In diesem Falle wäre also die Lage ähnlich wie bei der Hämophilie, bei der der Faktor VIII bzw. IX nur mangelhaft gebildet wird. (Von den Fällen von Hämophilie, bei denen auch gleichzeitig eine Antithrombokinase gefunden wird, wollen wir hier absehen.) In vielen Fällen von Hypokonvertinämie handelt es sich um ein familiäres Leiden (Alexander und Mitarbeiter, Lewis und Mitarbeiter, van Belle, Koch und Mitarbeiter), während andererseits aber auch sporadische Fälle bekannt sind (Owren, Beuaumont und Mitarbeiter, Crocket und Mitarbeiter, Jenkins). Über die Pathogenese dieser Störung hat man noch keine gesicherten Vorstellungen. Während Frick und Mitarbeiter und wohl die meisten Autoren diese Störung in der Leber, den wahrscheinlichen Ort der Bildung des Faktors VII vermuten — doch konnten andererseits, abgesehen von einigen positiven Cephalin-Cholesterin-Flockungstesten bisher keine Funktionsstörungen nachgewiesen werden —, entwickelten Lasch u. Roka neuerdings eine andere These, auf die wir näher eingehen wollen. Ihrer Ansicht nach beruht die hereditäre Verminderung des Faktor VII auf einer unzureichenden latenten Gerinnung, also auf einer Insuffizienz des Thrombokinasebildungssystems, wie bei den Hämophilieformen, nicht dagegen auf einer Unfähigkeit der Leber, Faktor VII zu bilden, da sonst zwangsläufig auch Prothrombin fehlen müßte. Um dies zu verstehen, müssen wir etwas weiter ausholen.

Nach Ansicht der meisten Autoren (Seegers und Mitarbeiter, Gottlebe, Perlick, Lasch u. Linke, Roka) wird das eigentliche Prothrombin in der Leber gebildet. R. Jürgens sowie Neumeyer u. Schmid vermuten, daß es im gesamten RES synthetisiert wird. Witte u. Dirnberger glauben, daß Prothrombin und Faktor V aus dem Knochenmark, Faktor VII aus der Leber stammen. Lasch u. Roka konnten zeigen, daß zur Bildung von Prothrombin in der Leber Sauerstoff und Vitamin K unter Verbrauch von Faktor VII erforderlich sind. Auf Grund ihrer Untersuchungen mit isolierten Leber-Mitochondrien glauben diese Autoren, daß Faktor VII gleichfalls in der Leber gebildet wird. *Dabei sei die Synthese von Faktor VII durch Vitamin K nicht beeinflußbar. Vitamin K greife offenbar nur in die Umwandlung von Faktor VII in Prothrombin, nicht aber in die Synthese von VII ein.* Bei

einem Vergleich der 3 Prothrombinkomponenten in Plasma und Serum fanden sie, daß das Prothrombin im Serum abgesunken, während der Faktor VII angestiegen war. Da das Accelerator-Globulin gleich geblieben war, folgern sie, daß die Zunahme der Accelerator-Aktivität nicht auf einer Umwandlung von Plasma-Accelerator-Globulin, sondern auf einer Zunahme von Faktor VII beruhe. Bei der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin müßte demnach Faktor VII entstehen, Beobachtungen, die schon früher von anderen Autoren mitgeteilt worden waren. Lasch u. Roka folgern daraus, daß der in der Leber gebildete Anteil von Faktor VII nicht an die Peripherie abgegeben, sondern in der Leber vollständig in Prothrombin umgewandelt wird, während der im Blut vorhandene Faktor VII sekundär aus Prothrombin entstehe. Dies würde bedeuten, daß Prothrombin nicht nur bei der Gerinnung, sondern ständig in Faktor VII und Thrombin umgewandelt würde. Es würde also eine latente Gerinnung stattfinden und zwar in den peripheren Gefäßen derart, daß fortgesetzt Spuren von Thrombokinase aktiviert werden, und der ganze Gerinnungsvorgang unterschwellig zu Ende laufe. Der dabei entstehende Faktor VII mache den im Blut nachweisbare Anteil aus.

Die Tatsache, daß es uns immerhin in 5 Fällen von mäßiger Hypokonvertinämie angeborener Art gelang, den Faktor VII im Blut durch hohe K_1-Gaben zu steigern, spricht unseres Erachtens gegen die Annahme von Lasch u. Roka, daß K_1 nur in die Umwandlung von Faktor VII in Prothrombin, nicht aber in die Synthese von Faktor VII eingreife, zumal wir in einem Fall dieser Gruppe einen Anstieg des Faktor VII von 63% auf 103% bei gleichbleibendem Prothrombingehalt (vorher 112%, nachher 108%) fanden.

Bei unserer bisherigen Betrachtung gingen wir von der üblichen Vorstellung aus, daß der Faktor VII unvollkommen gebildet wird. Wir wollen nun die 2. Möglichkeit, das Vorliegen eines Inhibitors, kurz besprechen.

Von Kingsley wurde neuerdings auf ein Faktor VI inaktivierendes Enzym im Plasma von Patienten mit Parahämophilie hingewiesen. Mit einer ähnlichen Versuchsanordnung haben wir das Plasma unserer 1. Patientin sowie das der Mutter auf Prokonvertin und Konvertin inaktivierende Eigenschaften untersucht. Dabei ergaben sich keine Anzeichen für eine Inaktivierung von Prokonvertin oder Konvertin durch das Plasma unserer Patienten (s. Tabelle 6). J. Jürgens hat in einer demnächst erscheinenden Arbeit nachgewiesen, daß bei dem von ihm untersuchten Patienten mit Hypokonvertinämie sich eine Inhibitorvermehrung nicht nachweisen ließ. „Die Möglichkeit, daß der Mangel an Faktor VII, der zu dem klinischen Bild einer manifesten hämorrhagischen Diathese führt, dadurch zustande kommt, daß der normal gebildete Faktor VII in der Peripherie erhöht abgebaut wird, konnte somit ausgeschlossen werden." Dies erscheint um so wesentlicher, da der gleiche Autor nachweisen konnte, daß nach Injektion von ACC 76 — welches er ebenso wie wir mit bestem therapeutischen Erfolg gab — eine sehr schnelle Eliminierung des Faktor VII aus dem Blut eintritt, wie dies übrigens bei Haemophilie nach Injektion von antihämophilem

Globulin auch geschieht. Er fand nämlich sofort nach der i.v. Injektion von 10 cm³ ACC 76 eine fast völlige Normalisierung des Gerinnungsdefektes mit einer Verkürzung der Quickzeit auf annähernd normale Werte sowie einen Anstieg der Faktor VII-Konzentration auf 60% der Norm. Dieser Normalisierungsdefekt ließ jedoch bereits nach einer halben Stunde nach und es ergab sich bei weiterer Kontrolle, daß nach

Tabelle 6.

Ansatz: 0,9 cm³ Plasma Pat. u. 0,1 cm³ norm. Plasma oder Oxal.-Serum — Nach Stehenlassen bei Zimmertemperatur zu verschiedenen Zeiten Einphas.-Ger.-Zeit nach Quick und Faktor VII-Best.

	A-Wert	30 min	60 min	120 min
Pat. 1.				
+ Plasma Einphas.Ger.-Zt.	37 sec	37 sec	36 sec	36 sec
Faktor VII-Best.	51 sec	52 sec	50 sec	49 sec
+ Serum Einphas. Ger.-Zt.	30 sec	29 sec	30 sec	29 sec
Faktor VII-Best.	36 sec	36 sec	34 sec	33 sec
Mutter von Pat. 1				
+ Plasma Einphas. Ger.-Zt.	24 sec	24 sec	24 sec	24 sec
Faktor VII-Best.	39,5 sec	37 sec	35 sec	33 sec
+ Serum Einphas. Ger.-Zt.	24 sec	24 sec	24 sec	24 sec
Faktor VII-Best.	32 sec	30 sec	29 sec	28 sec

2 Std wieder ein erheblicher Gerinnungsdefekt bestand und nach etwa 4 Std fast genau dieselben Verhältnisse wie vor der Therapie vorlagen. „Merkwürdigerweise war demgegenüber das klinische Ergebnis dieses therapeutischen Versuches dennoch nicht unbefriedigend. Während der Patient vorher fast beinahe jede Woche an Nasenbluten litt, welches mal schwächer, mal stärker auftrat, zeigten sich 6 Monate nach 3maliger Injektion von ACC 76 keinerlei Hämorrhagien mehr." Also auch hier die auffallende Diskrepanz zwischen klinischem Erfolg der Therapie und unbeeinflußbarem Faktor VII-Spiegel des Blutes. Dem Einwand, daß auch in unserem Falle 1 die 2malige Injektion von ACC 76 im Abstand von 5 Monaten Ursache der klinischen Besserung wäre, glauben wir die Tatsache entgegenhalten zu müssen, daß ja unser Patient in den K_1-freien Zeiten jeweils Symptome der hämorrhagischen Diathese zeigte.

Zum Schluß scheint es gerechtfertigt, auf ein Problem kurz einzugehen, nämlich die Frage, ob die Verringerung des Faktor VII allein ausreichend ist, um zu einer hämorrhagischen Diathese zu führen. Wir gehen dabei von Befunden bei Neugeborenen aus — Koller, van Creveld — daß bei Neugeborenen der Faktor VII fast immer auf Werte von 10—30% der Norm absinkt und es trotzdem nicht zu einer Blutung

kommt. Nach Ansicht von Koller, van Creveld, Owren und Mitarbeiter, Flückiger und Mitarbeiter wird der Faktor VII mit Sicherheit nur für die Gerinnung mit Gewebs-Thrombokinase benötigt, wahrscheinlich nicht aber für die Blut-Thrombokinase. — In diesem Sinne könnte vielleicht auch der Befund sprechen, daß im Thrombelastogramm weder durch uns noch auch durch J. Jürgens, ein entscheidender pathologischer Befund erhoben werden konnte. — Unsere Bestimmungen des Faktor VII betreffen aber nur den Faktor VII-Gehalt des Blutes, nicht den des Gewebes. Man könnte sich nun fragen, ob wir mit der K_1-Therapie unserer Fälle — die ja auch in vielen Fällen von Blutungen bei Neugeborenen wirksam ist — nicht auch den Faktor VII-Gehalt des Gewebes steigern und damit die Gewebs-Thrombokinase voll aktiv wird. Kommt es in diesem Zustand zu einer Verletzung, so würde die jetzt aktivierte Gewebs-Thrombokinase eine stärkere Blutung verhindern. Das Entscheidende bei dieser Vorstellung wäre in der unvollkommenen Gewebs-Thrombokinase zu suchen. Der verminderte Gehalt an Faktor VII im Blut wäre in diesem Falle Ausdruck der unvollkommenen Gewebssättigung. Vielleicht könnte man den Ausfall der hohen Belastung mit 375 mg in 24 Std bei unserer 2. Patientin mit dem jetzt nachweisbaren Anstieg des Faktor VII nach dem früheren Mißerfolg mit 100 mg im Sinne einer solchen Gewebssättigung und in der Art einer Überlauffunktion deuten. Andererseits kann man aber auch annehmen, daß das Vitamin K — abgesehen von seiner Wirkung auf Prothrombin und Faktor VII bei Dicumarol-Überdosierung — auch noch eine *allgemeine Wirkung* hat. Es gibt in der Literatur hierfür einige Hinweise. So kommt Nietz-Litzow auf Grund seiner Untersuchungen zu der Auffassung, daß die Beziehung des Vitamin K zur Prothrombinbildung sekundärer Art ist und das Vitamin K eine weit allgemeinere Bedeutung im Zellstoffwechsel besitze. R. Jürgens bemerkt in der Diskussion zu obiger Arbeit: „Es ist möglich, daß Vitamin K nicht allein auf die Prothrombinbildung wirkt, sondern auch allgemeine Wirkungen auf den Zellstoffwechsel besitzt, so zum Beispiel auf die Endothelien der Gefäße. Dies wird durch die mitgeteilte Phosphorylierungserniedrigung bei Vitamin K-frei-ernährten Kücken belegt".

Zum Schluß wollen wir noch ganz kurz auf unsere thrombelastographischen Befund hinweisen. In allen Fällen zeigten diese keinerlei Abweichungen von der Norm, ein Befund, den auch J. Jürgens bei seinem Patienten erheben konnte. — Die von J. Jürgens in der III. Phase der Gerinnung festgestellte erhöhte Thrombuserschlaffung hat mit dem Faktor VII-Mangel — wie er ja schon angibt —, d. h. mit der Grundkrankheit, dem Defizit eines Gerinnungsfaktors, nichts zu tun. Das normale TEG ist um so auffallender, da Hartert u. Hartert nach Marcumarbehandlung eindeutig pathologische TEG-Befunde angeben.

Da der isolierte Mangel von Faktor VII keine TEG-Veränderungen hervorruft, müssen die von Hartert u. Hartert angegebenen Veränderungen wohl durch das Prothrombindefizit oder die Summation beider fehlenden Faktoren, wenn nicht durch das Fehlen eines dritten Faktors (P.T.A. bzw. Faktor X, der ja nach Koller durch Marcumar gleichfalls vermindert wird) bedingt sein. Doch soll auf diese Frage sowie das TEG bei isoliertem Ausfall anderer Faktoren im Rahmen einer eigenen Arbeit eingegangen werden.

Zusammenfassung.

Es wird über 2 Patienten mit angeborener Hypokonvertinämie bei hämorrhagischer Diathese berichtet. Die Faktor VII-Konzentration im Blut betrug bei der 1. Patientin 15—18%, bei der 2. 50—60% der Norm. In beiden Fällen lag eine familiäre Verminderung des Faktor VII, wenn auch geringeren Grades und ohne klinische Symptome vor.

Bei zwei weiteren Patienten, die ebenfalls keine klinischen Symptome einer hämorrhagischen Diathese zeigten, wurde gleichfalls eine konstante leichte Verminderung des Faktor VII, die wir als angeboren auffassen — festgestellt.

Die bisher vorliegenden Fälle der Weltliteratur wurden zusammengestellt, die Symptomatologie und die Laboratoriumsbefunde miteinander verglichen, die thrombelastographischen Befunde diskutiert.

Auf Grund seines hohen Gehaltes an Faktor VII hat das aus menschlichem Blut gewonnene Accelaratorkonzentrat ACC 76 (Behring-Werke) die erwartete therapeutische Wirksamkeit gezeigt.

Als Prophylaxe wurde Vitamin K_1 100 mg pro die oral gegeben. Die Befunde früherer Autoren, daß unter dieser Therapie der Faktor VII nicht ansteigt, konnte nur bei unserer 1. Patientin bestätigt werden, während die Patienten mit angeborener Hypokonvertinämie geringeren Grades auch eine deutliche Steigerung der Faktor VII-Konzentration im Blut zeigten. Bei unserer 2. Patientin war diese Steigerung aber auch erst nach insgesamt 375 mg K_1 oral festzustellen. Bei beiden Patienten fand sich unter obiger Behandlung klinisch eine eindeutige Besserung, die bei der 1. Patientin durch 7malige Kontrollen immer wieder bestätigt werden konnte. Über die Diskrepanz zwischen den Befunden im Laboratorium und dem klinischen Erfolg liegen bisher keine Beobachtungen vor. Lediglich J. Jürgens berichtet über ähnliche Erfahrungen mit ACC 76. Eine Erklärung für diese Diskrepanz zwischen Klinik und Laboratorium ist zur Zeit noch nicht möglich.

Literatur.

Alexander, B. A., and R. Goldstein: Blood **4**, 739, 747 (1949). — Alexander, B., and G. Landwehr: Amer. J. Physiol. **159**, 322 (1949). — Alexander, B., R. Goldstein and G. Landwehr: J. Clin. Invest. **29**, 881 (1950). — Alexander, B. A., A. de Vries, R. Goldstein and G. J. Landwehr: J. Clin. Invest. **14**,

881 (1950). — Alexander, A., and G. Landwehr: J. Clin. Invest. **30,** 627 (1951). — Alexander, B., R. Goldstein, G. Landwehr and C. D. Cook: J. Clin. Invest. Vol. **XXX,** 596 (1951). — Alexander, B., and R. Goldstein: Amer. J. Med. **13,** 255 (1952). — Astrup, T.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **3,** 209 (1951). — Beaumont, J. L., et J. Bernard: Presse méd. (W.) 1496 (1952). — Acta med. scand. (Stockh.) C XLV Fasc. III, 200 (1953). — Belle, C. J. van: Parahämophilie Dissertation. Utrecht 1952. — Beller, F. K.: Symposion über Thrombelastographie. Pavia 1954. — I. Intern. Kongreß f. Thrombose und Embolie. Basel 1954. — Beller, F. K., u. Fr. Koch: Symposion über Thrombelastographie. Pavia 1954. — Biggs, R. D., A. S. MacFarlane, J. V. Dacie, W. R. Pitney, C. Merskey and J. R. O'Brien: Brit. J. Med. Nr. 4799, 1378 (1952). — Brennen, M. J., R. W. Monto and H. C. Shafer: Amer. J. Clin. Path. **22,** 150 (1952). — Brink, A. J., and C. S. Kingsley: Quart. J. Med. **21,** 19 (1952). — Brinkhous, K. M., R. D. Langdell, G. D. Penick, J. B. Graham and R. H. Wagner: J. Amer. Med. Assoc. **154,** 481 (1954). — Cramer, R., M. Matter u. A. Loeliger: Helvet. Paed. Acta **8,** 185 (1953). — Creveld, S. van: Lancet i. **1947,** 446. — Moderne Probleme der Paediatrie, Vol. I. Basel: S. Karger 1954. — Crockett, Ch. L., J. D. Shotton, Ch. G. Craddock jr. and B. S. Leavell: Blood **IV,** 1298 (1949). — Deutsch, E., u. H. Fleischhacker: Z. klin. Med. **145,** 493 (1952). — Fantl, P., u. M. H. Nance: Nature **158,** 708 (1946). — Flückiger, P., F. Duckert u. F. Koller: Schweiz. med. Wschr. **1954,** 1127. — Frank, E., N. Bishan u. A. Erken: Acta haematol. **3,** 71 (1950). — Frick, P. G., and P. S. Hagen: J. Labor. a. Clin. Med. **42,** 212 (1953). — Giordano, A. S.: Amer. J. Clin. Path. **13,** 285 (1943). — Gottlebe, P.: Dtsch. Arch. klin. Med. **197,** 397 (1950). — Hartert, H.: Z. exper. Med. **117,** 189 (1951). — Dtsch. Arch. klin. Med. **199,** 284 (1952). — Schweiz. med. Wschr. **1954,** 831. — Hartert, H., u. J. Hartert: Klin. Wschr. **1953,** 852. — Heni, F., u. J. Kraus: Klin. Wschr. **1954,** 633. — Jenkins, J. S.: J. Clin. Path. **7,** 29 (1954). — Jürgens, R., u. J. Studer: Schweiz. med. Wschr. **1952,** 1119. — Jürgens, R.: Acta Haematol. VII Fasc. **3,** 143 (1952). — Arch. exper. Path. u. Pharmakol., Diskussion zu Nitz-Litzow **22,** 161 (1954.) — Jürgens, J.: IV. Kongreß der Int. Haematolog. Gesellschaft, Amsterdam 1953 (im Druck). — Im Druck (1954) bzw. schriftl. Mitteilung. — Kingsley, C. S.: Nature **173,** 723 (1954). — Koller, F., A. Loeliger, F. Duckert u. H. Hu Wang: Dtsch. med. Wschr. **1952,** 528. — Koller, F.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **222,** 89 (1954). — Schweiz. med. Wschr. **1954,** 804. — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **222,** 89 (1954). — Laboratoriumsblätter Nr. 2, Serum-Vertrieb Marburg, 1954. — Lasch, H. G., u. A. Linke: Dtsch. Arch. klin. Med. **200,** 290, 385, 442 (1953). — Lasch, H. G., u. L. Roka: Klin. Wschr. **1954,** 460. — Lewis, J. H., J. W. Fresh and J. H. Ferguson: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **84,** (3), 651 (1953). — Mann, D., u. M. M. Hurn: Amer. J. Clin. Path. **20,** 225 (1950). — Marbet, R., u. A. Winterstein: Experientia, Vol. **X/7,** 273 (1954). — Martin, H., u. L. Roka: Klin. Wschr. **1951,** 29, 510. — Marx, R.: Ärztl. Forsch. **4,** 567 (1950). — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **58,** 582 (1952). — Marx, R., u. H. E. Schultze: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **59,** 307 (1953). — Neumaier, B., u. J. Schmidt: Wien. Z. inn. Med. **28,** 93 (1947). — Nicola de, P.: Ref. Kgzbl. Inn. Med. u. Kinderheilk. **151,** 323 (1954). — Nitz-Litzow, D.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **22,** 161 (1954. — Oeri, J., M. Matter, H. Isenschmid, F. Hauser u. F. Koller: Moderne Probleme der Paediatrie I, Bibliotheka Paediatrica Fasc. **58,** 575 (1954). — Owen, C. A., and J. L. Bollmann: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **67,** 231 (1948). — Owren, P. A.: Proc. Norwegian Acad. Sci. **22,** (1944); **17,** 21 (1944). — Acta med. scand. (Stockh.)Suppl. **194,** (1947). — Scand. Med. J. Clin. a. Lab. Invest. **3,** 168 (1951). — Blood Clotting and Allied Problems Transactions of the Fifth Conference January 21 and 22, 1952, New York,

Josiah Mary Foundation New York. – Owren, P. A., J. Rapaport, K. Hjort and P. Aas: Le Sang **25,** Nr. 7 (1954). — Perlik, E.: Z. exper. Med. **116,** 540 (1951). — Quick, A. J.: Lancet **1947** 2, 379. — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **72,** 232 (1949). — Redner, B., S. Scaletter and M. Weiner: Pediatrics **12,** 5 (1953). — Roka, L.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **222,** 154 (1954). — Roka, L.,u. H. Martin: Z. Vitaminforsch. **4,** 467 (1951). — Rosenthal, R. L., O. H. Dreskin and N. Rosenthal: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **82,** 171 (1953). — Seegers, W., W. Shykers and G. Ware: Amer. J. Physiol. **25,** 506 (1948). — Stefanini, M.: Blood **4,** 84 (1951). — Stohlman, F., W. J. Harrington and W. C. Moloney: J. Labor. a. Clin. Med. **38,** 842 (1951). — Vries, A. de, B. A. Alexander and R. Goldstein: Blood **4,** 347 (1949). — Vries, A. de, Y. Matoth and Z. Shamir: Acta haematol. **5,** 129 (1951). — Ware, A. G., M. M. Quest and W. H. Seegers: J. Biol. Chem. **169,** 231 (1947). — Ware, A. G., and W. H. Seegers: Amer. J. Physiol. **152,** 567 (1948). — Warner, E. D., K. M. Brinkhous and H. P. Smith: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **41,** 657, **40,** 197 (1939). — Amer. J. Physiol. **125,** 296 (1939). — Witte, S.: Klin. Wschr. **1954,** 1078. — Witte, S., u. P. Dirnberger: Acta haematol. **9,** 380 (1953). — Klin. Wschr. **1953,** 936. — Wurzel, H. A., K. Roth and S. Zubrow: J. Labor. a. Clin. Med. **44,** 403 (1954).

Oberarzt Privatdozent Dr. Fr. Koch,
Kinderklinik der Justus-Liebig-Hochschule, Gießen.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 234—250 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. W. Keller).

Virologische Untersuchungen während des Auftretens der Poliomyelitis in Freiburg und Umgebung 1953*.

Von

Rudolf Sauthoff und Luitgard Goerttler.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Dezember 1954.)

Unter den Viruserkrankungen hat die Poliomyelitis neben den Infektionen mit Influenzaviren die meiste Aufmerksamkeit der Ärzte und Biologen auf sich gelenkt. Das Studium der Poliomyelitisviren ist naturgemäß immer durch die zu verschiedenen Zeiten möglichen Untersuchungsmethoden begrenzt. Die Einführung einer neuen Methode ermöglicht weitere Beobachtungen und zieht eine Erweiterung der Forschungsgebiete und neue Erkenntnisse nach sich: Das Jahr 1909 brachte durch den geglückten Isolationsversuch eines Poliomyelitisvirus im Affen nicht nur die Entdeckung des Virus, sondern war der Anfang einer Jahrzehnte dauernden experimentellen Forschung, zu der aber immer Affen benötigt wurden (Landsteiner u. Popper). 1939 veröffentlichte Armstrong seinen gelungenen Adaptionsversuch eines humanen Poliomyelitisvirus auf die Maus. Der Weg für die sog. „Mäuseaera" und experimentelle Adaptionsforschung lag damit offen und führte schon zu beachtenswerten Ergebnissen. Vor kurzem ist eine der wichtigsten Entdeckungen in der Geschichte der Poliomyelitisforschung gelungen: 1951 teilte Enders zusammenfassend die erfolgreiche Züchtung der klassischen Poliomyelitisviren auf nicht-nervösem Gewebe mit. Die in vitro-Virusvermehrung auf nicht-nervösem Gewebe ist heute fast schon eine selbstverständliche, war damals aber noch eine revolutionierende Tatsache. Mit dieser Züchtungsmethode ist die Aera des alleinmöglichen experimentellen Affenstudiums mit humanen Poliomyelitisviren beendet. Der große Fortschritt dieser Methode liegt in der routinemäßigen Anwendung für Fragen der Diagnose, Epidemiologie, Pathogenese und Immunisation. Sie befreit uns allerdings, wie dies irrtümlicherweise

* Die Untersuchungen wurden mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt und auszugsweise anläßlich der 54. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde im September 1954 demonstriert.

noch vielfach angenommen wird, nicht vollkommen vom Affen, denn gezüchtet wird neben menschlichem nur auf Affengewebe.

Für uns war nun folgendes von Wichtigkeit:

1. sich mit der Züchtungsmethode als solcher und der dadurch ermöglichten Typisierung vertraut zu machen und

2. festzustellen, welche Typen vornehmlich bei den verschiedenen europäischen Poliomyelitisepidemien gefunden werden. Diese Frage ist ja verständlicherweise, z. B. für Probleme der *Poliomyelitisschutzimpfung* von grundsätzlicher Bedeutung. Andererseits wissen wir schon heute, daß gerade in der Virologie die Übertragung von Erfahrungen aus anderen Ländern nur mit einer gewissen Reserve vorgenommen werden kann (z. B. das unterschiedliche Vorkommen innerhalb der USA bei der Ost- und West-E.E.).

In dieser Arbeit haben wir es uns zur Aufgabe gemacht, die Methoden zur Isolierung von Poliomyelitisviren in der Gewebekultur aufzuzeigen und die Ergebnisse anläßlich eines Poliomyelitisausbruchs in einer kleinen Gemeinde mitzuteilen.

Im Jahre 1950 traten in Südbaden, dem Einzugsgebiet der Freiburger Kinderklinik, zum erstenmal seit 1939 wieder Poliomyelitiserkrankungen gehäuft auf, während im Jahre 1951 und 1952 nur ganz vereinzelte Fälle registriert wurden. (Kapp und Windorfer.) Bemerkenswert erschien, daß Südbaden auch bei der schweren Epidemie, die 1952 über die Bundesrepublik hinwegzog, praktisch verschont blieb (Windorfer). Im Zusammenhang unserer Ausführungen erlangte das Jahr 1953 besonderes Interesse: Wie aus Abb. 1 hervorgeht, wurden in diesem Jahr bei den Gesundheitsämtern des Landes Südbaden 104 aparalytische und paralytische Erkrankungsfälle — darunter 1 Verdachtsfall — an Poliomyelitis gemeldet, die Erkrankungsziffer war gegenüber den vorausgegangenen Jahren mit Ausnahme des Jahres 1939 deutlich angestiegen. Aus der Abbildung geht ferner die Häufung der Erkrankungsfälle in den Sommermonaten hervor. Die Bezirke Lörrach, Emmendingen und Freiburg imponierten als besondere Zentren der Erkrankung. Von den vorstehend erwähnten 104 südbadischen Poliomyelitisfällen des Erwachsenen- und Kindesalters im Jahre 1953 konnten wir 40 Kinder in unserer Klinik beobachten. Das klinische Bild bot bei allen Patienten den üblichen Verlauf in seiner Variationsbreite. Aus Abb. 2 ist der klinische Gesamtcharakter der Erkrankungsfälle durch die bildliche und graphische Kennzeichnung in einem von de Rudder vorgeschlagenen zweidimensionalen Einteilungssystem zu erkennen.

Ein Rezidiv oder ein erneuter Fieberanstieg konnte bei der von uns angewandten Behandlung (Keller) mit strenger Ruhe, Vitamingaben und zu gegebener Zeit durchgeführter Massage und Gymnastik in keinem der Fälle beobachtet werden. Von 13 Patienten, deren Erkrankung mit schwersten Lähmungen einherging, war bei 9 Kindern der *Einfluß eines Vorschadens* zu eruieren. Bei dieser Feststellung sind alle Patienten mit einer nur zweifelhaften Belastung nicht registriert. Aus dem Krankengut verloren wir 3 Kinder an Atemlähmungen, davon boten 2 Patienten schwere zentrale Formen der Poliomyelitis.

Die Frage der durchschnittlichen *Inkubationsperiode* war nicht zu beantworten, da Zeit und Ort der Virusinfektion nicht eruiert werden konnten. Einen fraglichen Anhaltspunkt boten die wenigen Fälle, bei denen ein Kontakt mit einem Erkrankten nachgewiesen werden konnte.

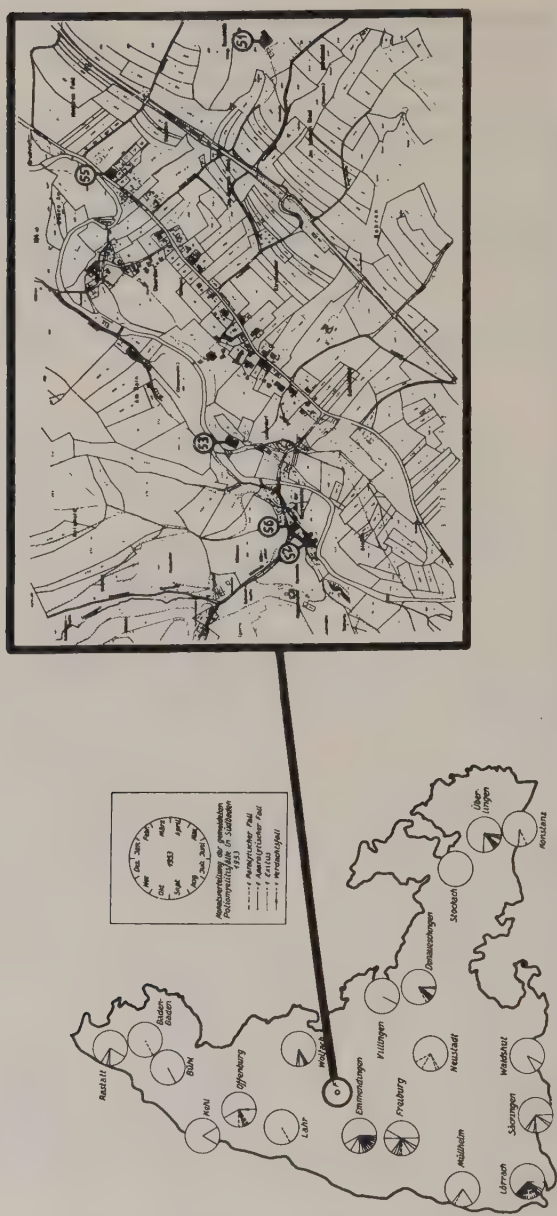


Abb. 1. Linkes Bild: Geographische und jahreszeitliche Verteilung der in Südbaden 1953 gemeldeten Poliomyelitiserkrankungsfälle. Rechtes Bild: Ort F. (800 Einwohner). ▙ Haushaltungen, in welchen ein Kind an Poliomyelitis erkrankte.

Das *Durchschnittsalter* unseres Krankengutes lag bei ca. 5 Jahren. Ganz besonders war das 4. Lebensjahr betroffen. Zu unseren jüngsten Patienten zählten 3 Säuglinge von 7, 8 und 10 Monaten, die mit schweren

Lähmungen der unteren Extremitäten erkrankten. Bemerkenswerterweise kamen 5 Kinder im Alter von 6—14 Jahren aus einem Dorf Südbadens. Bewußt haben wir die in dieser Arbeit mitgeteilten Untersuchungen auf dieses Dorf und seine nähere Umgebung abgegrenzt.

Es handelt sich bei dem Ort F. (Abb. 1b) um eine dörfliche Gemeinde unter einem tatkräftigen Bürgermeister, der sofort die heute für erforderlich angesehenen Maßnahmen zur Bekämpfung der Kinderlähmung (KELLER) durchführte. Die kleine Ortschaft wird von einer Bundesstraße 3. Ordnung durchzogen. Während der Zeit des Fremdenverkehrs wird die Straße mittelmäßig vom Fremdenstrom benutzt. Wie aus der Abb. 1b hervorgeht, teilt die Straße den Ort in zwei Teile, während ein kleiner Fluß am Nordrand des Ortes fließt. Hier liegt die Mühle (Elternhaus von Pat. 52) und gleich daneben das Haus des Pat. 56. 500 m oberhalb des Flusses ist das Haus des Kindes 53 gelegen. Erwähnenswert ist, daß sich hier auch etwas unterhalb des eingezeichneten Wehres der Tummel- und Badeplatz der Dorfjugend befindet.

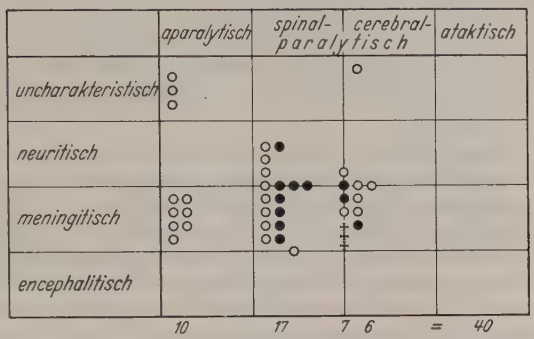


Abb. 2. Epidemiogramm (DE RUDDER) der 1953 in der Kinderklinik Freiburg zur Aufnahme gelangten 40 Poliomyelitispatienten. ● Dauerformen, ○ alle übrigen Formen, † Todesfälle.

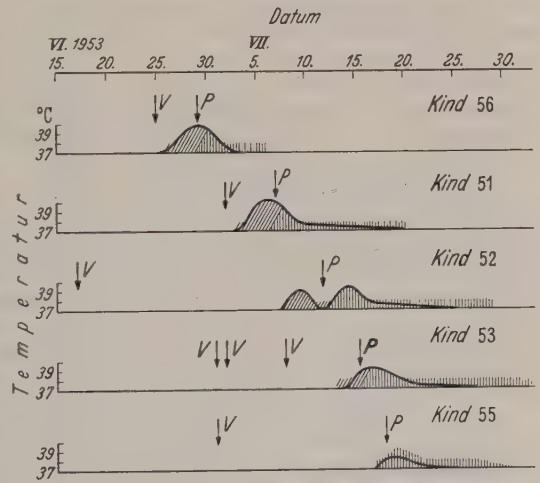


Abb. 3. Zeitliches Auftreten der erkannten Poliomyelitiserkrankungen und ihr Verlauf im Ort F.

unspezifische oder katarrhalische Symptome,
meningeale oder spinale Symptome,
Temperatur,
P Paralyse,
V Appendektomie, schwere Feldarbeit und totale Durchnässung bei Gartenarbeit.

Nach Angaben des Gesundheitsamtes, des Bürgermeisters und zahlreicher Einwohner des Ortes sind im Ort F. weitere manifeste Erkrankungen an Poliomyelitis jetzt und in den Vorjahren nicht aufgetreten. In den etwas entfernt liegenden Ortschaften wurden in früheren Jahren ganz vereinzelte Fälle beobachtet. Aus diesen Gründen erschien uns eine

Betrachtung des Erkrankungsverlaufes der 5 Patienten, ihrer Altersverteilung sowie die Herausarbeitung eventueller Kontaktmöglichkeiten im Zusammenhang mit den später zu besprechenden, von uns durchgeführten, experimentellen Untersuchungen aussichtsreich.

In Abb. 3 ist der Verlauf der Erkrankung der 5 Patienten des Dorfes F. einschließlich der Anamnesen bezüglich des Vorschadens schematisch aufgezeichnet. Alle erkrankten Kinder kamen mit dem Patienten 52 in Berührung.

Dieser 11jährige Junge (52) wohnt in der schon oben erwähnten Mühle. Nachdem mehrere schwere Blinddarmreizungen in den vorausgegangenen Monaten auf konservative Behandlung abgeklungen waren, erfolgte bei einer neuen Attacke die Operation in einem Kreiskrankenhaus am 17. 6. 1953. Kurz vor der Entlassung besuchten den Jungen die Kinder 51 und der Bruder des Kindes 55 im Krankenhaus, die nicht nur Klassenkameraden des Pat. 52 sondern gute Freunde desselben waren. Nach der Appendektomie erkrankte das Kind 52 erneut an einer „fieberhaften Halsentzündung ohne Beläge", Kopfschmerzen und Müdigkeit, Schweiß und Brechreiz, Erscheinungen, die über die nächsten Tage anhielten. Am 13. 7. traten plötzlich schwerste Lähmungen der unteren Extremitäten mit Blasen-Mastdarmstörungen auf, die sofortige Klinikeinweisung notwendig machten.

Bei dem Kind (56) handelte es sich um ein Mädchen im 7. Lebensjahr, das sich täglich als Nachbarskind und enger Spielkamerad der Schwester unseres Pat. 52 in dem Nachbarhaus, der Mühle, aufhielt. An dem Entlassungstage des Pat. 52 aus dem Kreiskrankenhaus am 29. 6. 53 wurde bei dem Kind 56 eine schwere Facialisparese festgestellt, nachdem sich das Mädel bereits am 25. 6. mit hohen Temperaturen, Brechreiz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Schweißen zu Bett gelegt hatte. Die Klinikeinweisung erfolgte am 30. 6., nachdem hausärztliche Behandlung zu keiner Besserung geführt hatte.

Das Kind (51), ein 11jähriger Junge, wohnt zwar auf der anderen Seite des Dorfes, aber — wie bereits schon erwähnt — war dieser Pat. viel mit dem Kind 52 zusammen und zuletzt noch einmal am 28. 6. während des Krankenbesuches. Am 2. 7. mußte der Junge längere Zeit nach einer Durchnässung beim Beerenpflücken bleiben, weil er mehrere km von zu Hause entfernt war. Einen Tag später traten subfebrile Temperaturen auf. Nach einem Intervall von 4 Tagen bildete sich eine schwere Facialisparese aus, der ein kurzes meningitisches Stadium vorausgegangen war. Anamnestisch ist zu erwähnen, daß der Junge 1951 infolge eines Motorradunfalls eine Commotio erlitt (4 Tage Bewußtlosigkeit).

Bei dem Kind (53) handelte es sich um ein 14jähriges Mädchen, das Ostern aus der Schule entlassen worden war. Infolge ungünstiger sozialer Verhältnisse wurde das Kind körperlich in der kleinen Landwirtschaft immer sehr beansprucht. Besonders leistete das Mädchen bei der Heuernte 1953 schwere Feldarbeit. Hierdurch kam es praktisch mit den anderen Kindern des Dorfes nicht mehr zusammen. Nur am 6. 7. 53 hielt sich das Mädel längere Zeit beim Hühnerfutterholen in der Mühle auf. Bei dieser Gelegenheit kam es mit dem Pat. 52 in Berührung. Als Trauma möchten wir die Durchnässung auf freiem Feld bei der Heuernte ansehen, zusätzlich setzte am gleichen Abend, dem 8. 7., die Menarche ein. Trotz schon zu dieser Zeit beobachteter leichter Beschwerden arbeitete die Pat. weiter, bis sie sich am 13. 7. wegen starker Kreuzschmerzen zu Bett legen mußte. Bei Klinikeinweisung am 16. 7. bestanden Blasen- und Mastdarmstörungen und fast irreversible Lähmungen beider Beine.

Das 10 Jahre alte Mädchen (55) ging in die gleiche Klasse wie sein 1 Jahr älterer Bruder (der Freund von Pat. 51 und 52). Das Mädchen war das 9. Kind von

12 gesunden Geschwistern. Nach Angaben der Eltern war es aber immer von allen Geschwistern am anfälligsten gewesen. Anfang Juli wurde es mit seinem 11jährigen Bruder ebenfalls beim Beerenpflücken auf dem Feld von einem Gewitter überrascht. Ehe die Kinder die nassen Kleider wechseln konnten, verstrich infolge eines langen Nachhauseweges geraume Zeit. Im Gegensatz zu seinem Bruder fühlte sich die Pat. 55 „nie mehr recht wohl" seit dieser Zeit. 2½ Wochen später wurden deutliche Klagen über Kopfschmerzen geäußert, zu denen sich am 18. 7. flüchtige Paresen beider Beine und Blasen- und Mastdarmausfälle hinzugesellten. Nach hausärztlicher Behandlung erfolgte Einweisung in die Klinik am 28. 7. 53.

In der Ortschaft wurden außer diesen 5 Poliomyelitiserkrankungen keine manifesten Fälle im Jahre 1953 beobachtet. Im gesamten zuständigen Gesundheitsamtsbezirk wurden noch weitere 9 Fälle registriert. Die Möglichkeit des symptomlosen Verlaufes bei einigen anderen Bewohnern des Dorfes F. bestand. So klagte nach Aussagen der zuständigen Ortsärzte in den Monaten Juni—August 1953 eine geringe Anzahl der Bewohner über katarrhalische Erscheinungen, die als „Anginen ohne Beläge" bei allen Altersgruppen diagnostiziert wurden.

Die vorstehend rein deskriptiven Feststellungen der äußeren Verhältnisse in der Ortschaft F. sowie die klinische Skizzierung der in diesem Dorf erkrankten 5 Poliomyelitispatienten wurden ergänzt durch die Untersuchungen über den durchgeführten Nachweis und die Typisierung der Poliomyelitisviren bei Patienten, Haushaltsmitgliedern und Gemeindemitgliedern.

Experimentelle Untersuchungen.

Material und Methoden.

Stuhlproben: Die Stuhlproben wurden von Klinikpatienten mit paralytischer und aparalytischer Poliomyelitiserkrankung in den ersten Tagen des Klinikaufenthaltes gesammelt und bis zur Verarbeitung bei — 20° C aufgehoben. Die Proben der Familienangehörigen (soweit sie uns zur Verfügung gestellt wurden) sowie das Untersuchungsmaterial der weiteren Umgebung wurde unter gleichen Bedingungen aufbewahrt. Durch Homogenisieren der Stühle wurde eine 10%ige Aq.-bidest-Lösung gewonnen. Nach Frieren und Auftauen erfolgte die Zentrifugation der Suspension bei 1500 U/10 min. Der Überstand wurde nochmals bei 16×10^3 g in einer Kühlzentrifuge 20 min lang zentrifugiert. Vor Verimpfung des Überstandes setzten wir pro cm^3 100 E bzw. 0,1 mg Penicillin und Streptomycin zu.

Antiseren: Die für die Typisierung verwandten Antiseren stammten von hyperimmunen Affen, die jeweils mit den Poliomyelitisviren Typ 1, 2 und 3 infiziert waren. Sie wurden uns freundlicherweise von Herrn Dr. J. E. Salk überlassen.

Inkubationsmedium der Gewebekulturen: Im Inkubationsmedium der Gewebekulturen waren 97,5 cm^3 der synthetischen Mixtur Nr. 199 (DIFCO, hergestellt nach J. F. Morgan, H. J. Morton u. R. C. Parker) enthalten. Je 1 cm^3 des Mediums wurden 100 E Penicillin und 0,1 mg Streptomycin zugesetzt. (Die Antibiotica wurden hierzu in steriler Tyrode-Lösung aufgelöst). Das pH adjustierten wir mit Seitz-filtrierter 2,8%iger Na HCO_3-Lösung. Um ein pH von 7,3 zu erreichen, wurden ungefähr 2,5 cm^3 der Na HCO_3-Lösung benötigt. Die Natriumbikarbonatlösung enthielt einen Zusatz von 0,002% Phenolrot. Die Phosphatpuffer-Salzlösung (PS) wurde nach der Vorschrift von Dulbecco hergestellt. Die Lösungen:

A (NaCl 8,0 g, KCl 0,20 g, Na_2HPO_4 1,15 g, KH_2PO_4 0,20 g, Wasser 800 cm^3).
B ($CaCl_2$ 0,10 g, Wasser 100 cm^3).

C ($MgCl_2$ — $6H_2O$ 0,10 g, Wasser 100 cm³) wurden getrennt autoklaviert und nach Abkühlung gemischt. Die 0,25%ige Trypsinlösung wurde von Bakto-Trypsin 1:250 mit PS als Verdünnungsflüssigkeit zubereitet.

Die Nieren gewannen wir von tuberkulin-negativen Rhesusaffen. Die Präparation der Nierenzellsuspension erfolgte mit geringen Veränderungen nach den Angaben von Youngner, der die Dulbecco-Methode etwas variierte.

Der Affe wurde durch Hängenlassen entblutet. Anschließend erfolgte die sterile Entnahme beider Nieren und der Transport in Tyrodelösung unter Zusatz von Penicillin und Streptomycin aus dem Operationsraum in den Gewebezuchtraum. Hier wurde die Rindenfläche möglichst frei von Markteilchen präpariert und mit Messern in ungefähr 5 mm² große Stückchen geschnitten. Nach mehrmaligem Waschen des Gewebes in PS-Lösung wurde es in Kolben, die 20 cm³ der Trypsinlösung enthielten, suspendiert und mehrmals bei Inkubation von 37°C geschüttelt. Nach 10 min Inkubation wurde die Trypsinlösung abgeschüttet und durch 20 cm³ frische Trypsinlösung ersetzt. Dann erfolgte durch Schütteln und Hin- und Herpipettieren das Aufbrechen der Gewebestückchen in Zellklumpen und Zellen. Nach 6 min Absetzenlassen der großen Fragmente und Absaugen des Überstandes der Trypsinzellösung (Einzelzellen, Zelltrümer und Zellhaufen) erfolgte die Resuspension des Sedimentes in frischer, angewärmter Trypsinlösung, Nach etwa 13 Abzügen, die immer in bei +4°C gehaltenen Zentrifugengläsern vorgenommen wurden, zentrifugierten wir die gesammelten Abzüge in einem Zentrifugenglas bei 1200 U/4 min in einer Kühlzentrifuge. Das Sediment wurde nach Verwerfen des Überstandes in gleicher Menge PS mit dem Glasstab aufgeschüttelt und noch 2 × bei 600 U/3 min zentrifugiert. Aus einer Affenniere gewannen wir ungefähr 1 cm³ Sediment von trypsinierten Nierenzellen.

Das Konzentrat der trypsinierten Affennierenzellen wurde in 300 cm³ Inkubationsmedium aufgenommen. 0,5 cm³ der Zellsuspension wurde in mit Gummikorken verschlossenen Kulturröhrchen in leichter Schräglage bei 36°C 6 Tage lang gehalten. Nach diesem Zeitraum erfolgte nach neuem Füttern mit dem Inkubationsmedium die Beimpfung der Nierenepithelschicht in je 4 Röhrchen mit 0,1 cm³ der jeweils zu untersuchenden Stuhlsuspension. In der Bewertung der Spezifität einer aufgetretenen Cytolyse richteten wir uns nach ihrer Art und nach dem Zeitpunkt des Auftretens. Zur Sicherung diente der Neutralisationsversuch (s. unten).

Anschließend an die Nephrektomie wurden *Testes* von den gleichen Affen steril entnommen. Vor dem Schneiden in 1—2 mm² große Stückchen mußte alles umgebende Gewebe, einschließlich der tunica albuginea, entfernt werden. Nach 3maligem Waschen des Gewebes in PS-Lösung und Vorwärmen des Röhrchens erhielten wir auswachsende Zellkulturen durch Haften des Hodengewebes an der Glaswand. Die weitere Präparation erfolgte gemäß den Angaben von Youngner.

Die Identifikation des Virustyps mittels des Neutralisationsversuches erreichten wir durch Austesten der Zellkulturen gegen jede der 3 typenspezifischen Antiseren. Hierzu wurden 0,2 cm³ Gewebekulturmedium mit 0,2 cm³ Antiserum des jeweiligen Typs (vorher mit PS 5fach verdünnt) gemischt. Das Gemisch blieb bei 20° C 60 min lang stehen. 0,1 cm³ jeder Serum-Virusmischung wurde in die Gewebekulturröhrchen inoculiert. 1 Röhrchen enthielt Viruslösung allein. Die Kulturen beobachteten wir 10 Tage. Die Identifizierung des Virus erfolgte durch Aufheben des cytopathogenen Effektes mittels des betreffenden Antiserums.

Ein Vergleich der Empfindlichkeit der trypsinierten Nierenzellkulturen mit denen des Hodens wurde durch gleichzeitige Verimpfung von je 4 Stuhlproben auf Hoden- und Nierengewebe durchgeführt.

Tierversuche.

3—4 Wochen alte Albinomäuse — keine reinen Stämme — wurden mit 0,03 cm³ einer 10%igen Stuhlsuspension intracerebral geimpft. Säuglingsmäuse erhielten ebenfalls eine 10%ige Stuhlsuspension und wurden wurfweise mit 0,03 cm³ intraperitoneal beimpft. Die inoculierten Tiere beobachteten wir auf Krankheitszeichen hin. Falls solche auftraten, erfolgte zur Kontrolle Passage und Blindversuch im Tiermaterial. Die Stuhlsuspensionen bestanden bei diesen Versuchen aus je 1 Pool zu 4 Stühlen.

Fassen wir die experimentellen Untersuchungen zusammen: Die günstigsten Aussichten, ein Virus mit Hilfe der Gewebekultur bzw. im

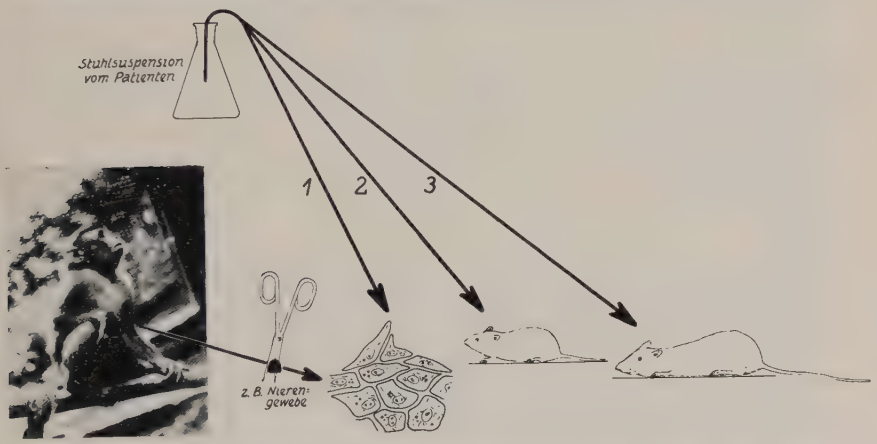


Abb. 4. Schematische Darstellung der durchgeführten Isolierungsversuche. Der Nachweis des Virus im Stuhl unserer Patienten und Bewohner des Ortes F. wurde geführt in: *1* Gewebekulturen, *2* Säuglingsmäusen, *3* infantilen Mäusen.

Tierversuch zu isolieren, sind infolge der langen Ausscheidung des Poliomyelitisvirus durch Stuhlverimpfungen gegeben. Hierzu wird eine bestimmte Menge des Überstandes mehrmalig zentrifugierter Stuhlsuspension, zu der Antibiotica zugesetzt sind, auf Gewebekulturen und Tiere verimpft. Die Identifizierung erfolgt durch Versuche mit den betreffenden Antiseren, so daß sich die in Abb. 4 demonstrierte Versuchsanordnung ergibt.

Ergebnisse.

Der Nachweis eines Poliomyelitisvirus gelang in 5 Stuhlproben — bei allen Patienten des Dorfes F. — und in 4 Stuhlproben bei Angehörigen mit Kontaktnachweis, während im Untersuchungsmaterial der weiteren Umgebung ohne Kontaktnachweis kein Poliomyelitisvirus gefunden werden konnte. Bei 2 Stuhlproben wurde der beobachtete cytopathogene Effekt durch Antiseren nicht aufgehoben, sie wurden daher als negative Ergebnisse gewertet, zumal eine höhere Konzentration des Antiserumgemisches den Effekt nicht aufheben konnte.

Von 7 Stuhlproben anderer Fälle mit paralytischer Poliomyelitis waren 2 positiv, die untersuchten 6 aparalytischen Fälle ergaben 4 positive Resultate. Diese Stuhlproben stammten von poliomyelitiskranken Kindern, die sich zur selben Zeit in der Klinik befanden, aber aus anderen Gegenden Südbadens waren. Wir untersuchten auch dieses Material, da

Tabelle 1. *Zusammenfassung der Untersuchungsresultate.*
Ergebnisse:

Umgebungsuntersuchung im Ort F.	Anzahl der Stuhlproben	Paralyt. Poliomyelitis	Angehörige mit Kontaktnachweis	Weitere Umgebung ohne Kontaktnachweis	Typ 1		Typ 2		Typ 3	
	41	5/5	4/12	0/24	9		0		0	
Virusnachweis bei paralyt. und aparalyt. Fällen (in der Klinik)	18	Paralyt. Poliom. (P) 7/12 2N	Aparalyt. Poliom. (A) 4/6		A 4	P 7	A 0	P 0	A 0	P 0
Vergleich der Methodik I u. II (s. oben)	8	Hoden (I) 4/4	Trypsin Nieren (II) 4/4							

x Zahl der positiven Ergebnisse
y Zahl der getesteten Stuhlproben
N nicht spezifischer cytopathogener Effekt

Zusammenfassung der Untersuchungen in Gewebekulturen und Mäusen:

	Anzahl der Stuhlproben	Gewebekultur positiv	Gewebekultur negativ	Säuglingsmäuse positiv	Säuglingsmäuse negativ	Infantile Mäuse positiv	Infantile Mäuse negativ
Paralytische Poliomyelitis	12	7	5	0	12	0	12
Aparalytische Poliomyelitis	6	4	2	0	6	0	6
Familienangehörige	12	4	8	0	12	0	12
Weitere Umgebung	24 (Pools zu 6×4)	0	24	1	23	4 Pools z. Zt. nicht identifizierbar	2 Pools

mit einem Typenunterschied des Erregers gerechnet werden mußte. Der Neutralisationsversuch demonstrierte aber in allen diesen Fällen das Vorliegen des Typs 1, also des Brunhilde Typs, wie er z. B. auch in Rheinland-Westfalen gefunden wurde (Lennartz, Kersting u. Behrend). Die Untersuchung an Säuglingsmäusen ergab im Stuhl eines gesunden Probanden aus dem Dorf F. ohne Kontaktnachweis das Vorhandensein eines Coxsackievirus vom Typ A. Nach Verimpfung von 4 Stuhlsuspensionen aus der Umgebung erkrankten 4 Mäusekollektive. Hier bedarf es noch ausgedehnter Untersuchungen, ehe wir zu diesen Befunden Stellung nehmen können. Bei Betrachtung der Empfindlichkeit zwischen Hoden- und Nierenzellkulturgewebe ließ sich bei den getesteten 2×4 Stuhlproben kein wesentlicher Unterschied erkennen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Diskussion.

Die Vielzahl der Symptome im klinischen Krankheitsbild der Poliomyelitis wird durch die Auseinandersetzung zwischen dem Poliomyelitisvirus und dem Patienten, d. h. durch die Gast-Wirt-Beziehungen bestimmt. Der Gast kann in drei differenten immunologischen Typen auftreten. Typ I (Brunhilde), Typ II (Lansing) und Typ III (Leon). Zu berücksichtigen ist, daß wahrscheinlich, wie neuere epidemiologische Untersuchungen ergaben, zahlreiche Untertypen existieren. Zur immunologischen Klassifizierung einer Epidemie und damit zu einer Zuordnung der gefundenen Viren zu den Prototypen stehen uns 3 Methoden zur Verfügung:

1. der Resistenztest von unbekannten Stämmen in Affen, die mit einem Prototyp vacciniert sind,

2. die Neutralisation von Prototypenviren mit Antiseren von unbekannten Stämmen und

3. die Neutralisation von unbekannten Stämmen mit Prototypen-Antiseren.

Die 3. Methode wurde von uns zur Typisierung verwandt. Die Bedeutung der Gewebekulturmethode zur Isolierung und Typisierung geht klar aus den vorstehenden Ausführungen hervor. Schon vor den Entdeckungen von Enders und Mitarbeitern hat das Gebiet der Poliomyelitisviruskultivierung in der Gewebekultur zahlreiche Untersucher (Levaditi, Flexner u. Noguchi, Long und in Deutschland Gildemeister) beschäftigt, allerdings waren die Untersuchungsergebnisse verschieden und gaben zu Kontroversen Anlaß, bis es 1936 Sabin u. Olitsky gelang, das Poliomyelitisvirus im menschlichen Embryo-Nervengewebe, in Tyrodelösung gezüchtet, in 6 Passagen zu kultivieren. Man muß sich diese Situation heute ins Gedächtnis zurückrufen, um festzustellen, wie viele Forscher in vitro-Methoden zur Poliomyelitisviruszüchtung versucht haben, bis schließlich Enders und Mitarbeiter 1948 nicht nur die Methoden für die Routineuntersuchungen brauchbar machten, sondern zu der bedeutenden Erkenntnis kamen, daß die Vermehrung von Poliomyelitisviren auf nicht-nervalem Gewebe möglich ist. Burnet u. Jackson stellten dies schon 1940 in einem Einzelversuch fest. Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Explantation und Viruszüchtung ist eine bakterienfreie Kultur. Die Routineanwendung der Antibiotica Penicillin und Streptomycin in den Kulturmedien ermöglichte die Isolation von Poliomyelitisviren in Gewebekulturen aus unfiltriertem Material, z. B. Stuhlproben. Die Anwendung der Antibiotica — vor allen Dingen gilt dies für das Streptomycin — erforderte a priori den Beweis, daß diese Substanzen nicht oder nicht wesentlich in die Funktion einer in der Gewebekultur wachsenden Zelle eingreifen. Nachdem heute diese Bedingungen erfüllt sind, ist das Studium der

durch die Poliomyelitisviren in der Gewebekultur verursachten spezifischen biochemischen und morphologischen Veränderungen, der sog. cytopathogene Effekt (Enders), möglich. Falls ein Virus mit Erfolg gezüchtet wird, werden Degenerationen der cellulären Bestandteile, ein vermindertes Wachstum, sowie eine Reduktion der Glykolyse beobachtet. Die verminderte Glykolyse zeigt sich durch das Nichteintreten des sonst in normal wachsenden Kulturen zu beobachtenden pH-Wechsels. Der Unterschied der Säureproduktion zwischen einer Kontrollkultur und einer Virus-haltigen Kultur wird durch Zugabe von Phenolrot als nichttoxischem Indicator sichtbar gemacht.

Aus diesen kurzen Ausführungen wird deutlich, daß die hier beschriebenen Neutralisationsversuche von isolierten Stämmen mit Prototypenantiseren in Gewebekulturen auf sicheren experimentellen Grundlagen beruhen.

Es erhebt sich die Frage, wie der Untersucher die durch die Viren erfolgte Zellzerstörung mit erhöhter Granulierung, Rundung und Zerfall der sonst normal angeordneten Zellstruktur sieht. Zur Beantwortung der Frage werden 3 Aufnahmen, die in Kulturröhrchen aus nichtoptischem Glas durch den Flüssigkeitsspiegel gemacht werden mußten, demonstriert. Abb. 5 zeigt einen im Wachstum befindlichen Nierenzellrasen, Abb. 6 eine Kultur vor der Beimpfung und Abb. 7 eine Kultur mit extensiven cellulären Degenerationen. Die Aufhebung des cytopathogenen Effektes durch typenspezifisches Antiserum entspricht einem Bild wie Abb. 6 es zeigt.

Die eben aufgezeigten Befunde einer Züchtung des klassischen Poliomyelitisvirus in verschiedenen Geweben wie Nieren und Hoden wird vielerorts als *Beweis* dafür angesehen, daß ein extraneurales Wachstum des Poliomyelitisvirus in vivo stattfindet, zumal die Züchtung auf Haut- und Muskelgewebe usw. auch möglich ist (Enders). Diese in vitro-Befunde und die eben aufskizzierte Deutung derselben stimmen mit der heutigen Auffassung der Pathogenese der Poliomyelitis, wie sie vor allen Dingen seit einiger Zeit besonders von Bodian auf Grund der Tierversuche vertreten wird, überein. Wenn diese neue Phase in der Anschauung der Pathogenese auch eine festumrissene und in Deutschland ebenso anerkannte Form angenommen hat (u. a. Keller, Pette), so dürfen die in der Gewebezüchtung erhaltenen Ergebnisse im Augenblick noch nicht so selbstverständlich in Parallele zu den Virusmultiplikationen im Organismus gesetzt werden. Enders selbst machte 1948 darauf aufmerksam, daß bei einem Vergleich des Pathogenitätsgrades eines Virus zwischen dem Tier selbst und homologen Gewebekulturen keine Korrelation zu bestehen braucht: Findet man eine Resistenz im Tier, so ist dies nach der Ansicht Enders nicht durch die Zellen bedingt, sondern durch im lebenden Körper vorhandene extracelluläre Inhibi-

toren, die bei Anlegung von Gewebekulturen eliminiert werden. Faber betont, daß Dermatitis, Enteritis, Nephritis und Orchitis keine Merkmale des klinischen Bildes der Poliomyelitis sind. Auf Grund dieser Feststellung betrachtet der Autor es als fraglich, aus dem in vitro-Wachstum eines Virus in verschiedenen Geweben den Schluß zu ziehen, daß solche Organe dem Virus auch in vivo eine *Vermehrung* ermöglichen. Faber äußerte kürzlich die Ansicht, daß als Quelle der Virämie die Primärinfektion der peripheren Ganglien angesehen werden muß. Bei Fütterungsversuchen (Cynomolgus Affen) mit Poliomyelitisvirus fanden sich nur in den peripheren Ganglien Frühveränderungen, die in extraneuralen Geweben nicht nachgewiesen werden konnten.

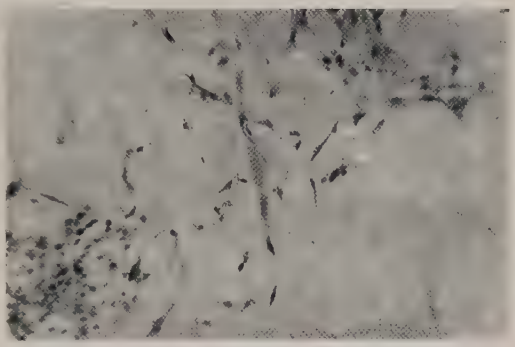


Abb. 5. Normal wachsende Affennierenzellen.

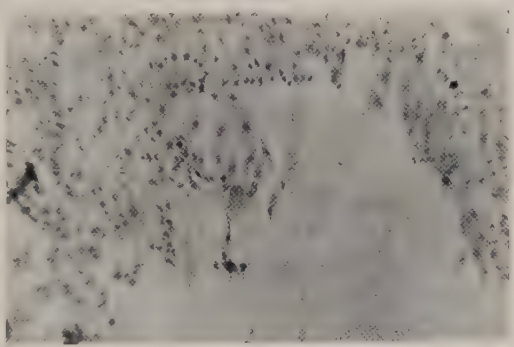


Abb. 6. Normaler einschichtiger Affennierenzellrasen.

Bemerkenswerterweise sind aber hyperplastische Veränderungen in lymphatischen Organen beschrieben worden (u. a. Sommers, Wilson u. Hartman), ebenso gelang der Virusnachweis in diesen Organen sowohl bei tödlich verlaufenen humanen Fällen als auch in Tierexperimenten nach oraler Virusgabe bei Anwesenheit von Serumantikörpern (Sabin, Sabin u. Ward, Wenner u. Paul), wobei eine passive Absorption zirkulierender Virusteilchen diskutiert werden muß. Die

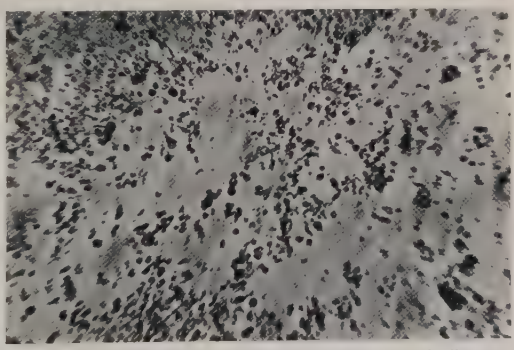


Abb. 7. Degenerierte Affennierenzellen; nach Inoculation mit Poliomyelitisvirus. Leica-Aufnahmen, Original × 125, s. Text.

Anwendung dieser Überlegungen schiebt eine sichere Entscheidung in der Lokalisationsfrage des extraneuralen Wachstums des Poliomyelitisvirus in vivo auf, bis wir mehr Kenntnisse über Virusmultiplikation und Virusausbreitung sowie über den Mechanismus der Serumantikörper und lokalen Immunfaktoren gewonnen haben. Die augenblickliche Situation gestattet auf Grund der durchgeführten Untersuchungen bei menschlichen Erkrankungen und im Affenexperiment mit dem positiven Nachweis des Poliomyelitisvirus im Verdauungstrakt — vor, während und nach dem Viruseintritt in das ZNS — aber jedenfalls soviel anzunehmen, daß es 2 Orte der Virusvermehrung bei einer Poliomyelitisinfektion gibt: einerseits die unbekannten Gewebe im oberen und unteren Verdauungstrakt und andererseits die Nervenzellen im Rückenmark und Gehirn. Wie nun die Verbreitung des klassischen Poliomyelitisvirus im Organismus erfolgt, ob allein auf dem Blutwege oder auch durch die den Verdauungstrakt versorgenden Nerven, kann ebenfalls noch nicht mit einem Entweder-Oder beantwortet werden. Sehr aufschlußreich sind die Untersuchungen von Horstmann u. McCallum und Horstmann, die mit Sicherheit das Poliomyelitisvirus im Blut während der präparalytischen Periode nachweisen konnten. So steht heute fest, daß es eine virämische Phase bei der klassischen Poliomyelitisinfektion gibt, was aber den direkten Nervenweg nicht ausschließt, worauf außer früheren tierexperimentellen Untersuchungen die Beobachtungen von Weinstein et al. und Pestel hinweisen: Die Autoren stellten fest, daß das Fehlen der Rachen- und Gaumenmandeln die Entstehung bulbärer oder bulbospinaler Formen der Poliomyelitis begünstigt, auch bei mehrere Jahre zurückliegender Tonsillektomie. Dies ist von großer Wichtigkeit.

Trifft das Virus auf einen Wirt mit einer erworbenen spezifischen Immunität, so wird die Paralyse des befallenen Organismus im allgemeinen nach unseren heutigen Kenntnissen verhütet. Hierbei ist von Bedeutung, daß auch ein niedriger Antikörpergehalt des Wirtes wirksam werden kann, wie aus Abb. 8 hervorgeht: Während der Inkubationszeit besteht die Möglichkeit der Neutralisation des Erregers durch den „booster-Effekt“ (Salk).

Eine anamnestische Reaktion bewirkt also die Verhütung des Eindringens eines Erregers in das ZNS durch Antikörperanstieg. Bei dieser Art der Infektion kann das Virus im Stuhl ausgeschieden werden, so daß die Befunde bei unseren Kontaktpersonen auf diese Weise gedeutet werden können. Der Wirt ist immun gegen die Typen, mit denen er sich früher auseinandergesetzt hat. Die in der Literatur aufgeführten „Zweit- und Dritterkrankungen“ finden ihre Erklärung durch Vorhandensein der 3 Poliomyelitisvirustypen, da die typenspezifische Immunität bewiesen ist (u. a. Burnet u. McNamara). Die Kontaktpersonen mit positivem Virusbefund können nicht nur passive Träger des Erregers,

sondern können tatsächlich subklinisch infiziert sein. Da von uns keine serologischen Reihenuntersuchungen vor Ausbruch der Erkrankung im Dorf F. durchgeführt wurden, ist eine Entscheidung hierüber nicht zu treffen. Die Untersuchungen mit ihren Ergebnissen erlauben nur den Rückschluß, daß Haushaltsgemeinschaften innerhalb der Gemeinde F. stärker infiziert waren als der übrige Teil des Dorfes. Wir müssen hier noch einmal auf die Abb. 1 hinweisen, aus der hervorgeht, daß diese betroffenen Haushaltsgemeinschaften nicht alle in dörflicher Nachbarschaft lebten, sondern daß zu diesen lediglich die Kinder gehörten, die mit dem Patienten 52 irgendwie in Verbindung standen. Diese Tatsache demonstriert die Bedeutung der direkten Ansteckung, zumal in der weiteren Umgebung kein positiver Poliomyelitisvirusbefund nachgewiesen werden konnte, so daß sich aus unserer Arbeit die fokale Tendenz der Verbreitung des Virus in einem bestimmten Zeitraum ersehen läßt. Siegel u. Greenberg glauben sogar kürzlich eine Relation zwischen den klinischen Typen der Poliomyelitis beim ersten und den darauffolgenden Krankheitsfällen in Haushaltungen gefunden zu haben und postulieren die größere Notwendigkeit eines Kontaktschutzes bei paralytischen Ersterkrankungen als bei nichtparalytischen.

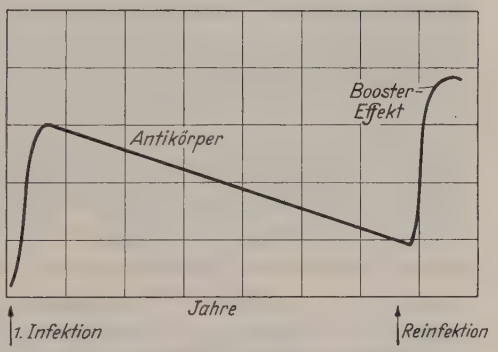


Abb. 8. Antikörperkurve bei Reinfektion.

Von all den Faktoren, die das Schicksal einer Gemeinde bestimmen, welche einem eindringenden Stamm des Poliomyelitisvirus ausgesetzt ist, ist der wichtigste Faktor der Stand der Immunität der betroffenen Bevölkerung (Gear). So fand der Autor in Gemeinden mit ungünstigen hygienischen Verhältnissen 90% der Kinder unter 6 Jahren gegen den Typ 2 immun. Bessere hygienische Maßnahmen verhindern die natürliche Infektion, die eine Immunität hervorruft. Hierdurch verschiebt sich das Alter, in dem Infektionen vorkommen, und damit tritt in diesen Bevölkerungsgruppen die Immunität später ein als bei primitiven Völkern. So können heute Epidemien entstehen, bei denen viele Erwachsene erkranken. Diese Entwicklung wird fortschreiten, bis eine aktive Immunisation großer Bevölkerungskreise erfolgen wird. Die Unterschiede in der Empfänglichkeit für das Poliomyelitisvirus bei Personen, bei denen die Möglichkeit der Infektion die gleiche war, können einerseits durch die eben erwähnten immunologischen Faktoren bedingt sein, wobei zusätzlich

allerdings auch an eine geringere Immunisierungsfähigkeit mancher Menschen gedacht werden muß. Andererseits können in den mehr oder minder langen Stadien der Infektion negative Einflüsse geltend werden, die den Grad der Empfänglichkeit bestimmen bzw. die Aktivierung einer schlummernden Infektion bewirken. Hier sind die jahreszeitlichen, hormonalen und konstitutionellen Faktoren neben dem Alter zu erwähnen, aber auch die negativen physiologischen Einflüsse wie Überanstrengung, Trauma usw. Wie aus Abb. 3 hervorgeht, waren bei allen Kindern des Dorfes F., die manifest an Poliomyelitis erkrankten, solche Vorschäden nachweisbar. Wir betonen diese Tatsache, da immer wieder verschiedene Meinungen über den Einfluß des Vorschadens geäußert werden. Es ist durchaus möglich, daß in den großen Epidemien der dispositionelle Faktor hinter der höheren Durchschlagskraft zurücktritt gegenüber kleineren Epidemien. Diese Einflüsse in ihrer Bedeutung abzugrenzen, ist schwierig, weil sicherlich auch die oben erwähnten epidemiologischen Differenzen eine Rolle spielen und das serologische Mosaik einer Bevölkerungsgruppe nicht bekannt ist. Wir können hier auf frühere Ausführungen Kellers verweisen.

Schließlich haben wir noch in diesem Zusammenhang den bemerkenswerten Befund einer Abänderung des Viruscharakters in der Natur zu erwähnen. Verschiedene Untersucher (Sabin) berichten über Isolationen von Stämmen mit beschränkter Infektionsfähigkeit bei Affen. Diese Viren wurden bei Kindern mit so geringen Krankheitssymptomen nachgewiesen, daß die Krankheit nicht als Poliomyelitis diagnostiziert wurde. Diese isolierten „modifizierten Viren" waren der Ausgangspunkt für die in vitro-Herstellung von Virusvarianten der Poliomyelitis durch methodische Abänderungen der Viruszüchtung (Sabin). Das Endziel ist die Herstellung einer Vaccine, die nicht inaktiviert werden muß. Auch ist die Frage des verschiedenen Verhaltens der klassischen Virustypen diskutiert worden.

Nach den früheren Erfahrungen von Beller u. Keller und Keller war unser Augenmerk bei den Isolationsversuchen nicht nur auf die klassischen Poliomyelitisviren gerichtet, sondern auch auf die Viren der Coxsackiegruppe und andere mäusepathogene Viren. Aus diesem Grunde erfolgte die Verimpfung der Stuhlsuspensionen auf Säuglingsmäuse und infantile Mäuse. Hierbei war der interessante Befund zu erheben, daß der sog. „Reisegenosse" des klassischen Poliomyelitisvirus, ein Coxsackie A-Virus, im Stuhl eines gesunden Probanden aus dem Dorf F. gefunden wurde. Ein fragliches Auffinden eines wohl zu der Columbia SK-Gruppe zu rechnenden Virus im Stuhl mehrerer Bewohner muß noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Die Probleme, die durch Isolierung dieser neuartigen Virusgruppen aufgeworfen werden, und die Deutung solcher Befunde sind kürzlich aufgezeigt worden (Keller).

Zusammenfassung.

Auf einschichtigen Epithelzellen werden nach Infektion mit den 3 Typen der Poliomyelitisviren deutliche Destruktionen an den Kulturen sichtbar. Die große Empfindlichkeit der Affennierenzellen, gezüchtet nach der Dulbecco-Youngner-Methode in der synthetischen Mixtur Nr. 199 nach Parker legt die Anwendung solcher Kulturen für Isolationsversuche klassischer Poliomyelitisviren, für quantitative Studien der Virusmultiplikation, Neutralisation usw. nahe. Die Methodik der durchgeführten Versuche in der Gewebekultur sowie ihre praktische Anwendung geht aus den Ausführungen hervor, die einen Einblick in die von uns erhobenen klinischen und experimentellen Untersuchungsbefunde bei einer im Jahre 1953 beobachteten Kleinraumkinderepidemie geben. Aus Stuhlproben von Poliomyelitispatienten und Kontaktpersonen wurde das Poliomyelitisvirus Typ 1 isoliert. Parallel wurde im Untersuchungsgut nach Viren der Coxsackiegruppe und anderen mäusepathogenen Viren gefahndet, wobei ein Coxsackie A-Virus im Stuhl eines gesunden Probanden der weiteren Umgebung der Erkrankungsfälle gefunden wurde.

Literatur.

Armstrong, C.: Pub. Health Rep. **1939,** 1719. — Beller, K., u. W. Keller: Klin. Wschr. **1949,** 422. — Bodian, D.: Amer. J. Hyg. **55,** 414 (1952). — Burnet, F. M., and J. McNamara: Brit. J. Exper. Path. **12,** 57 (1931). — Burnet, F. M., and A. V. Jackson: Austral. J. Exper. Biol. a. Med. Sci. **18,** 361 (1940). — Dulbecco, R.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. **38,** 747 (1952). — Enders, J. F.: In T. M. Rivers: Viral and Rickettsial Infections of Man. Philadelphia: Lippincott 1948. — 2. Intern. Polio. Conf. 1951. — Enders, J. F., T. H. Weller and R. C. Robbins: Science **109,** 85 (1949). — Faber, H. K.: Science **114,** 570 (1951). — Faber, H. K., R. J. Silverberg and L. Dong: J. of Exper. Med. **97,** 69 (1953). — Flexner, S., and H. Noguchi: J. of Exper. Med. **18,** 461 (1913). — Gear, J. H. S.: 3. Intern. Polio. Conf. 1954. — Gildemeister, E.: Zbl. Bakter. **109,** 284 (1933). — Horstmann, D. M.: Bull. New York Acad. Med. **29,** 910 (1953). — Horstmann, D. M., and R. W. McCallum: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **82, 434** (1953). — Kapp, F.: Dissertation Freiburg/Br. 1951. — Keller, W.: In „Die ansteckenden Krankheiten", 3. Aufl. Leipzig: Thieme 1944. — Aufklärungsschrift Freiburg/Br. 1951. — Dtsch. med. Wschr. **1954,** 1065; **1954,** 1125. — Med. Gesellschaft Freiburg/Br. 30. 11. 1954. — Landsteiner, K., u. E. Popper: Z. Immun.forsch. **2,** 377 (1909). — Lennartz, H., G. Kersting u. R. Ch. Behrend: Z. Hyg. **140,** 233 (1954). — Levaditi, C.: C. r. Soc. Biol. **75,** 202 (1913). — Long, P. H., P. K. Olitzky and C. P. Rhodes: J. of Exper. Med. **52,** 361 (1930). — Morgan, J. F., H. J. Morton and R. C. Parker: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73,** 1 (1950). — Pestel, M.: Presse med. **1954,** 1328. — Pette, H.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** 459 (1952). — de Rudder, B.: Klin. Wschr. **1939,** 631. — Sabin, A. B.: J. Mt. Sinai Hosp. **11,** 185 (1944). — 3. Intern. Polio. Conf. 1954. — Sabin, A. B., and P. K. Olitzky: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **34,** 357 (1936). — Sabin, A. B., and R. Ward: J. of Exper. Med. **73,** 771 (1941). — Salk, J. E.: 3. Intern. Polio. Conf. 1954 und Amer. J. Publ. Health **44,** 994 (1954). — Siegel, M., and M. Greenberg: J. Amer. Med. Assoc.

1954, 429. — Sommers, S. C., J. C. Wilson and F. W. Hartmann: J. of Exper. Med. **93**, 505 (1951). — Weinstein, L., M. L. Vogel and N. Weinstein: J. Pediatr. **44**, 14 (1954). — Wenner, H. A., and J. R. Paul: Amer. J. Med. Sci. **213**, 9 (1947). — Windorfer, A.: Erg. inn. Med., Neue Folge **2**, 563 (1951). — — Dtsch. med. Wschr. **1953**, 957. — Youngner, J. S.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **85**, 202 (1954). — Youngner, J. S., E. N. Ward and J. E. Salk: Amer. J. Hyg. **55**, 301 (1952).

Dr. R. Sauthoff,
Universitäts-Kinderklinik, Freiburg i. Br., Mathildenstraße 1.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 251—260 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. W. Keller).

Beitrag zum Problem der „Aktivierungshypothese" postvaccinaler Infektionskrankheiten.

Von
Roland Gädeke.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Februar 1955.)

Die Diskussion über Ätiologie und Pathogenese der Meningo-Encephalomyelitiden nach Pockenschutzimpfung ist in den letzten Jahren insofern merklich eingeengt worden, als die Hypothese einer allergischen Genese (van Bogaert, Glanzmann, Lucksch, Pette u. a.) solcher Erkrankungen durch zahlreiche stichhaltige Gegeneinwände erheblich an Gewicht verloren hat. Einerseits ist das nachgewiesene morphologische Substrat (Lucksch, Weisse, Krücke, Siegert u. a.) der para- bzw. postvaccinalen Meningo-Encephalomyelitiden dem Erscheinungsbild der perivenösen Herdencephalitis (Spatz) zuzuordnen und steht damit geweblichen Reaktionen entzündlicher Erkrankungen des Zentral-Nervensystems zur Seite, wie sie erwiesenermaßen nach unterschiedlichen Virusinfektionen auftreten. Andererseits fehlen bei solchen Erkrankungen sichere morphologische Hinweise für eine allergisch-hyperergische Gewebsreaktion, wie Volland im Gegensatz zu weiter zurückliegenden Beurteilungen sehr eindrucksvoll dargelegt hat. Dem Begriff der „Neuroallergie" wird mangels eindeutiger begrifflicher Umgrenzung und Definition eines zugehörigen geweblichen Korrelates gerade von seiten der pathologischen Anatomie eine wohlberechtigte Zurückhaltung entgegengebracht. Die Vorstellung eines allergischen Geschehens muß korrekterweise im Sinne v. Pirquets auf dem Nachweis eines Vorganges basieren, dem eine Antikörperbildung bzw. eine monospezifische Antigen-Antikörperreaktion zugrunde liegt. Die Frage über das Wirksamwerden derartiger Prozesse im ZNS ist heute trotz ausgedehnter und mühevoller experimenteller Untersuchungen noch nicht einmal bei dem Erscheinungsbild der sogenannten isoallergischen Encephalitis (Folch, Lees; Freund und Mitarbeiter; Kabat und Mitarbeiter; Lumsden, Olitsky und Mitarbeiter u. a. m.), bei welcher eine Sensibilisierung des ZNS des Versuchstieres gegen Gehirn- oder Rückenmarkgewebe angestrebt wird, befriedigend abgeklärt; für eine im ZNS lokalisierte Antigen-Antikörperreaktion

gehirngewebsfremder Reaktionspartner fehlen bisher ausreichende Beweisunterlagen. Demgegenüber legen sowohl die *Vaccinetheorie* als auch die sogenannte „*Aktivierungshypothese*" bei der postvaccinalen Meningo-Encephalomyelitis die Vorstellung zugrunde, daß nach der intracutanen Inokulation des Kuhpockenvirus erregerbedingte Entzündungsprozesse des ZNS für die Erkrankung verantwortlich zu machen seien. Während aber die Vaccinetheorie eine solche Erkrankung als echte Vaccinevirus-Meningoencephalomyelitis wertet und damit das Schwergewicht auf den beim Impfprozeß in den Körper eingebrachten spezifischen Erreger legt, haben Moro u. Keller[1] die „Aktivierungshypothese" dahingehend definiert, daß der Organismus infolge einer durch die Impfung ausgelösten Dispositionsänderung im Sinne einer erhöhten Entzündungsbereitschaft („parallergische Pathergie") bestimmten, sonst vorwiegend indifferenten Substanzen bzw. infektiösen Agentien gegenüber empfindlich wird; dabei „eröffnet aber der Organismus und nicht der Keim die Szene" (Keller u. Schaefer). Von Lucksch sowie von Krücke u. Siegert wurde auf Grund eindrucksvoller und umfangreicher experimenteller Untersuchungen am Tier nachgewiesen, daß einerseits nach cornealer bzw. zisternaler Vaccinevirus-Infektion bei Kaninchen, Hunden und Katzen eine diffuse perivenöse Meningitis und Herdencephalitis auftrat, und daß andererseits bei Kindern (Weisse, Krücke u. Siegert), welche im Verlaufe einer postvaccinalen Encephalitis gestorben waren, sowohl gleichartige histologische Veränderungen vorlagen als auch von 9 virologisch untersuchten Fällen dieser Gruppe bei 3 Erkrankungen das Vaccinevirus aus dem Liquor isoliert werden konnte. Dies berechtigt aber unseres Erachtens nicht zu dem monopolistischen Schluß einer ausschließlichen ätiologischen Verantwortlichkeit des Vaccinevirus für postvaccinale Erkrankungen des ZNS. Der Einwand, daß auf Grund des gleichartigen geweblichen Korrelates der experimentellen Erkrankung des Versuchstieres und der menschlichen Sektionsfälle nur mit äußerster Zurückhaltung eine ätiologische Identität vermutet werden kann, versteht sich bei der verhältnismäßig monotonen Reaktionsweise geweblicher Organisationen — auch des ZNS — von selbst; erregerspezifische formale Unterscheidungsversuche virusbedingter Encephalitiden verbieten sich daher. Der Nachweis des Vaccinevirus im Liquor — und zwar im Frühstadium der postvaccinalen Erkrankung bei 3 Kindern — liegt unter Heranziehung der experimentell belegten Aussagen von Herzberg-Kremmer u. Herzberg, von Gildemeister u. Hilgers sowie von Siegert u. Schulz noch im Grenzbereich einer normalen virämischen Phase geimpfter Kinder und erhärtet damit auch nicht wesentlich die Beweiskraft einer

[1] Diese Autoren vertraten nicht, wie irrtümlicherweise in der hier mehrfach zitierten Arbeit von Weisse, Krücke u. Siegert mitgeteilt wird, die Auffassung der allergischen Genese der Encephalitis postvaccinalis.

obligaten Kuhpockenvirusätiologie postvaccinaler Meningo-Encephalomyelitiden. Grundsätzlich ist zwar die Produktion einer diffusen perivenösen Herdencephalitis im Tierexperiment nach Infektion des Liquor mit dem Vaccinevirus (Krücke, Siegert) bewiesen. Dies berechtigt jedoch nicht dazu, einer unter anderen möglichen Ursachen einen Ausschließlichkeitswert zu verleihen; neben den obengenannten Vorbehalten

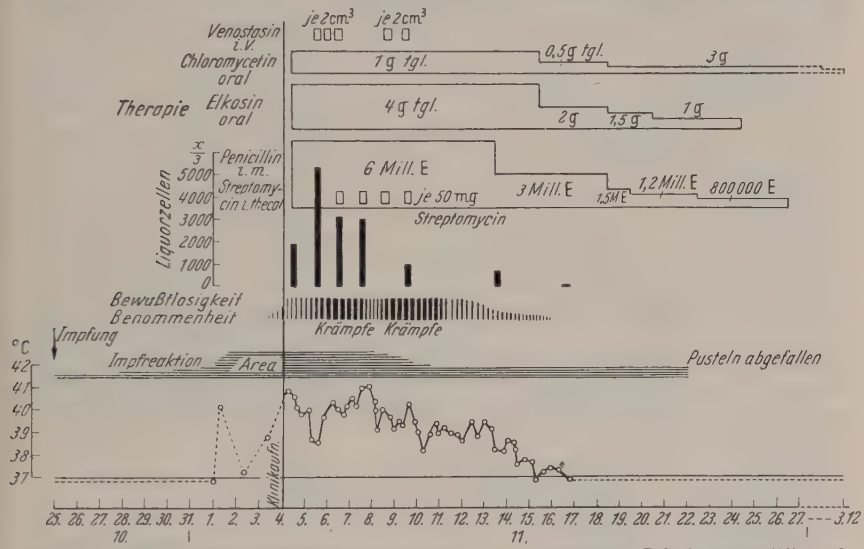


Abb. 1. Verlauf einer Enterokokken-Meningitis mit „normierter Inkubationszeit" nach erster Pockenschutzimpfung bei einem 11 Monate alten Mädchen.

und Einwänden muß besonders die Beobachtung klinischer Erscheinungsformen postvaccinaler Komplikationen vor solchen einengenden Folgerungen warnen. Als Beleg für die Berechtigung eines solchen Einwandes seien zwei innerhalb einer Impfperiode gleichzeitig beobachtete klinische Fälle aufgeführt.

Fall 1. C. G. (11/1114—54). Das am 19. 12. 53 als erstes Kind der Eltern spontangeborene Mädchen (2700 g, 48 cm) wurde nach 8 Wochen Stilldauer altersentsprechend ernährt. Angeblich war der Säugling im Alter von 4 Monaten an komplikationslos abheilenden Masern erkrankt; sonst waren keine Besonderheiten der Entwicklung oder sonstige Erkrankungen durchgemacht worden. Die Familienanamnese ist unauffällig; in der Umgebung wurden keine Krankheitshäufungen, insbesondere keine Infektionskrankheiten beobachtet. Aktive oder passive Immunisierungen waren bei dem Kinde nicht durchgeführt worden.

Am 25. 10. 54 wurde die erste Pockenschutzimpfung (Skarifikation am rechten Oberarm) vorgenommen. Zum Zeitpunkt der Impfung bestand ein leichter afebriler Schnupfen; 3—4 Tage vor der Impfung hatte die Mutter im Bereiche der Schleimhaut-Hautgrenzen der Lippen wenige stecknadelkopfgroße rote Papeln beobachtet, die sich ebenso wie der Schnupfen innerhalb weniger Tage nach der Vaccination spontan zurückbildeten. Bis 31. 10. 54 war das Kind unauffällig; die Lokalreaktion

im Skarifikationsbereich war bis dahin schwach gewesen. An diesem Tage trat aber eine Dyspepsie mit häufigen breiig-dünnen, teils grünlich verfärbten Stühlen auf; das Kind soll auffallend ruhig und teilnahmslos gewesen sein. Temperaturerhöhungen waren nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden. Am 1. 11. 54 kam es, nachdem der Stuhlgang sich spontan normalisiert hatte, zu einem plötzlichen Fieberschub auf 40,2°. Von diesem Tag an bis zur Klinikeinweisung befand sich das Kind unter hausärztlicher Aufsicht; es wurden mehrfach Cibalgin-Suppositorien und kalte Wadenwickel verordnet. Die Temperaturen sanken im Verlaufe dieser Behandlung am 2. 11. 54 auf 37,2°. Am 2. 11. habe das Kind mehrmals nach den unverändert angebotenen Mahlzeiten erbrochen und vom 3. 11. 54 ab beobachtete die Mutter eine zunehmende Unruhe des Kindes bei neuerlichem Temperaturanstieg; das Mädchen habe sich heftig im Bett gewälzt, habe gegen seine sonstige Gewohnheit Anstalten gemacht, aus dem Bettchen zu steigen und sei auffällig viel mit den Händen im Gesicht herumgefahren. Die Impfregion des rechten Oberarmes sei inzwischen hochrot verfärbt und geschwollen gewesen. Am 4. 11. 54 erfolgte Einweisung in klinische Behandlung. Bei der Aufnahme war das gut ernährte und wohlgepflegte Kind benommen, dabei motorisch sehr unruhig. Am rechten Oberarm fand sich eine kräftige Impfreaktion im Stadium der Area mit etwa kleinfingernagelgroßem eingetrockneten Schorf. Auffällig war eine merkliche Blässe und Marmorierung der Haut und eine leichte Lippencyanose. Außerdem bestand eine beträchtliche Nackensteifigkeit, ein stark ausgeprägtes Brudzinskisches Zeichen bei lebhaften Sehnenreflexen. Außer geringen Hals-Lymphknotenschwellungen beiderseits und wenigen Soorflecken der Mundschleimhaut konnte kein nennenswerter weiterer Befund erhoben werden. Die sofort vorgenommene Lumbalpunktion förderte unter erhöhtem Druck einen trüben Liquor, dessen Untersuchung folgende Werte ergaben:

Pandysche Reaktion +++
Zellzahl 1800/3 (98% segmentkernige Leukocyten)
Liquorzucker 8 mg-% (bei Blutzucker von 97 mg-%)
Gesamteiweiß 3,5
Globuline 2,0
Albumine 1,5
Eiweißquotient 1,3
} Kafka
Mastixreaktion Meningo-Encephalitiskurve.

Die routinemäßige mikrobiologische Untersuchung des Liquor erbrachte nachfolgend zusammengestellte Ergebnisse:

Bakteriologische Untersuchung (Dr. W. Marget): Bouillon: Bodensatz und getrübter Überstand. Blutagarplatte: Vergrünende, mäßig kleine, glänzend blaßgraue Kulturen. Äsculinprobe: positiv. Tierversuch: Inokulation auf Maus i. perit. negativ. Bakterioskopisch: Plumpe, grampositive Diplokokken.

Bakteriologische Diagnose: Enterkokken.

Virologische Untersuchung (Dr. H. W. Buhn): Inokulation des durch Penicillin-Streptomycin vorbehandelten, bakteriologisch sterilen Liquors auf die skarifizierte Kaninchenkornea, auf Säuglings- und ausgewachsene Mäuse verlief negativ. Gleichartige virologische Untersuchungen mit dem Stuhl des Kindes verliefen ebenfalls ohne positives Ergebnis.

Das Blutbild war mit 14700 Leukocyten bei 51% stabkernigen Zellen im Sinne einer akut-bakteriellen entzündlichen Erkrankung verändert.

Diagnose: Zustand nach Pockenschutzimpfung; Enterokokken-meningitis, vermutliche encephalitische Beteiligung.

Innerhalb weniger Stunden nach der Klinikaufnahme fiel das Kind in eine über 8 Tage anhaltende tiefe Bewußtlosigkeit; mit hohem Fieberanstieg, einer leichten

Lippencyanose und häufigen, teils generalisierten, meist aber auf den linken Arm und die linksseitige Gesichtsmuskulatur beschränkte, bis zu 10 min Dauer ausgedehnte Krampfattacken traten Zeichen einer encephalitischen Rindenbeteiligung stärker hervor. Die Liquorzellen stiegen derweilen vorübergehend auf 5312/3 Zellen an. Die Therapie bezweckte durch maximale Antibiotikum- und Sulfonamidgaben (6 Mill. E.Penicillin, 1 g Chloromycetin und 4 g Elkosin täglich und 4mal 50 mg Streptomycin i. thecal) die Bekämpfung der bakteriell bedingten Entzündung; daneben wurde zur Beeinflussung der zweifellos vorliegenden Neigung zur Gehirnödembildung fortlaufend Venostasin i. v. verabreicht. Der Gesamtverlauf und die Behandlung sind auf der Abb. 1 dargestellt. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen und weitgehender Normalisierung der Liquorbefunde bot das Kind in seiner Reaktionsweise und auf Grund der vorgenommenen audiometrischen Untersuchung die Zeichen eines Ausfalles des Hörvermögens (e medico ?). Sonstige neurologische Ausfälle oder Zeichen für anderweitige Defekte des Zentral-Nervensystems konnten nicht nachgewiesen werden.

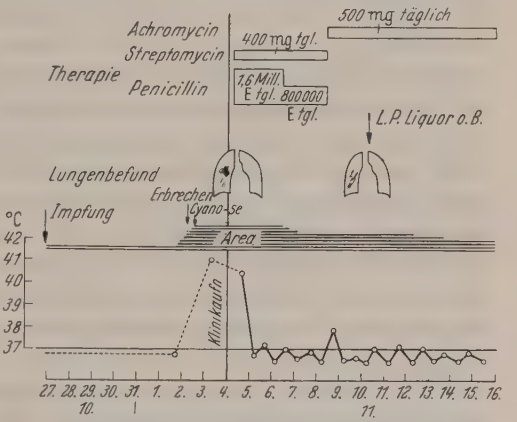


Abb. 2. Verlauf einer rechtsseitigen Mittelfeldpneumonie mit „normierter Inkubationszeit" nach erster Pockenschutzimpfung bei einem 10½ Monate alten Knaben.

Fall 2. S. K. (11/1117—54). Der am 12. 1. 53 als 5. Kind der Eltern geborene Knabe (3500 g, 54 cm) habe in dem ersten Lebensjahr über mehrere Monate an einem „Milchschorf" gelitten, welcher spontan abgeheilt und nunmehr seit ½ Jahr nicht wieder aufgetreten sei. Die Anamnese des Kindes und seiner Familie ist im übrigen unergiebig, die Aufzucht war ohne Besonderheiten. Am 27. 10. 54 erfolgte die erste Pockenschutzimpfung des Knaben; am 6. Tag nach der Vaccination trat eine typische Areareaktion mit (nicht präzise zu erruierendem) Temperaturanstieg auf. Das Kind war mißgestimmt, schläfrig und appetitlos, es trank jedoch viel. Am 3. 11. wurde nach vorangegangenem Erbrechen eine auffallende blaßbläuliche Hautfärbung bei kalten Extremitäten und stoßweiser Atmung beobachtet. Dabei sei eine Körpertemperatur von rectal 41,0° gemessen worden. Bei unverändertem Bestehen dieses Zustandes erfolgte am 4. 11. 54 die Klinikeinweisung unter der Diagnose: Impfschaden.

Die Aufnahmeuntersuchung bestätigte das Vorliegen einer Areareaktion nach Pockenschutzimpfung in einer Ausdehnung von 5 Markstückgröße mit ca. bohnengroßen, in Verkrustung übergehenden Borken. Das blasse, livid verfärbte Kind ließ ein merkliches Nasenflügeln erkennen. Über beiden Lungen konnte eine inspiratorische Atmungsverschärfung mit grobblasigen RGs, am deutlichsten im Bereiche des rechten Mittel- und Unterfeldes ausgeprägt gehört werden; röntgenologisch wurde eine mäßig kompakte Verschattung mit basal-peripherwärts ziehender Streifenzeichnung im Bereiche dieses Lungenabschnittes nachgewiesen. Außer beiderseitigen erbsengroßen Lymphknotenschwellungen in der rechten Axilla wurde kein weiterer nennenswerter Befund erhoben. Im Blutbild fand sich bei 12700 Leukocyten eine geringe Linksverschiebung.

Diagnose: Zustand nach Pockenschutzimpfung; pneumonisches Infiltrat des rechten Lungenmittelfeldes.

Im Verlaufe einer kombinierten Penicillin-Streptomycinbehandlung mit nachfolgender Achromycingabe bei gleichzeitiger Verabreichung von Cedilanid bildeten sich die Beschwerden und Erscheinungen innerhalb von 5 Tagen zurück. Eine Liquor-Kontrolluntersuchung am 15. Tag nach der Impfung ließ weder einen Anhalt für eine entzündliche Reaktion im Bereiche des Zentral-Nervensystems erbringen, noch konnte der Überimpfung des Liquor auf die Kaninchenkornea ein Anhalt für das Vorliegen des Vaccinevirus im Liquor erbracht werden; virologische Untersuchungen von Stuhlmaterial verliefen zu diesem Zeitpunkt gleichfalls negativ. Der Gesamtverlauf und die Behandlung des Falles ist auf der Abb. 2 dargestellt.

Die *epikritische Zusammenfassung* der beiden dargelegten Krankheitsfälle darf folgende Tatsachen herausheben:

Im Verlaufe einer Pockenschutzimpfungsperiode (2. Hälfte Oktober 1954) kamen 2 Erstimpflinge ($10\frac{1}{2}$ — ♀ — und 11 — ♂ — Monate) 9 bzw. 11 Tage nach erfolgter Vaccinierung in klinische Behandlung. Das eine Kind war mit kontinuierlich sich verstärkender Symptomatik an einer eitrigen Meningitis mit encephalitischen Begleitreaktionen erkrankt; die ersten Anzeichen einer Gesundheitsstörung gingen bei diesem Säugling auf den 7. Tag nach der Impfung zurück, an welchem eine passagere Dyspepsie beobachtet worden war. Frühsymptome, welche auf die Gehirnhautentzündung bezogen werden könnten, waren erstmalig am 8. Tag nach der Impfung in Form eines hohen Fieberanstieges auf 40,2° zu verzeichnen, wobei allerdings die sich gleichzeitig ausbildende Areareaktion als konkurrierendes Ereignis berücksichtigt werden muß. Mit einiger Sicherheit kann erst vom 10. Tag nach der Impfung das Vorliegen zentralnervöser Störungen angegeben werden. Wiederholte, vom 11. Tag nach der Impfung ab vorgenommene mikrobiologische Untersuchungen von Liquor und Stuhl des Kindes führten lediglich vor dem Therapiebeginn zu dem Nachweis eines Stammes von Streptococcus faecalis im Liquor; Nachweisversuche des Vaccinevirus im Liquor und im Stuhl verliefen mit Hilfe des Kaninchen-Corneaversuches negativ. Durch antibiotische und Sulfonamidbehandlung wurde eine Defektheilung der akutentzündlichen Erkrankung erreicht; es blieb ein nach Aussage der Untersuchungsmöglichkeit (Säugling!) hochgradiger Verlust des Hörvermögens zurück.

Bei dem zweiten Kind waren am 8. Tag nach der Vaccination Zeichen einer akut fieberhaften Erkrankung aufgetreten, die am 9. Tag bei voll ausgeprägter Area klinisch und röntgenologisch als rechtsseitige Mittelfeldpneumonie verifiziert werden konnten. Die Veränderungen hatten sich dann unter Penicillin-Streptomycin- und Achromycinbehandlung innerhalb von 5 Tagen auffallend rasch zurückgebildet, während das Abklingen der lokalen Impfreaktion in der üblichen Weise vonstatten ging. Eine zur Kontrolle durchgeführte Liquoruntersuchung am 15. Tag

nach der Impfung erbrachte weder Hinweise für eine klinisch inapparente entzündliche Begleitaffektion des Zentral-Nervensystems noch gelang der Nachweis eines Übertrittes des Vaccinevirus in den Liquor mittels des Kaninchen-Corneaversuches.

Auf die Heranziehung des ohnehin für jeden Ausgangspunkt schwachen Argumentes, daß in beiden Fällen der Nachweis des Vaccinevirus aus Liquor und Faeces nicht gelungen war, soll bei der Abklärung der Frage nach der Ätiologie und Pathogenese der beiden Krankheitsfälle verzichtet werden. Sicher steht jedoch, daß beide Erkrankungen innerhalb des Bereiches der sogenannten „normierten Inkubationszeit" zum Ausbruch gekommen waren, daß bei der Lage der erhobenen Befunde dem ersten Falle (eitrige Meningitis) ursächlich eine Enterokokkeninfektion der klinischen Erkrankung zugrunde lag und daß bei dem zweiten Falle die Unterstellung einer durch das Vaccinevirus selbst verursachten Pneumonie zumindestens in hohem Maße als fragwürdig erscheint. *Beide Erkrankungen sind demnach als post- oder paravaccinale Infektionen mit normierter Inkubationszeit zu bewerten, ohne daß sie als Ausdruck einer direkten Läsion durch das Kuhpockenvirus angesehen werden können.* Damit soll nicht von der Hand gewiesen werden, daß das Kuhpockenvirus nicht auch einmal selbst im Verlaufe der Folge einer durch die Impfung verursachten hämatogenen Aussaat die Rolle des encephalitogenen Agens übernehmen kann; dies ist nach den experimentellen Untersuchungsergebnissen von Lucksch sowie von Krücke u. Siegert wenigstens am Versuchstier zweifellos als möglich anzusehen, wenn auch diese Befunde keineswegs verallgemeinert werden können. Die von uns beobachteten Fälle ordnen sich jedoch in eine andere Gruppe von Exacerbationen unterschiedlichster infektiöser Ursachen nach Pockenschutzimpfung ein (Erysipel, Soorangina — Keller; Schulz u. Boveri; Meningitis tbc. — Kaute u. a. m.). Bei solchen Fällen ist aber der Sachbestand des anfangs dargelegten „Aktivierungs"begriffes erfüllt; die Ausbildung entzündlicher Schäden in den Lungen, den Tonsillen, den Meningen oder anderen Organen und Geweben werden in einem, unter dem Einfluß der Entwicklung des vaccinalen Prozesses erhöht reaktionsbereiten Organismus durch unterschiedliche andere Agentien, welche unter anderen konditionellen Voraussetzungen keine manifesten Erscheinungen hervorgerufen haben würden, erleichtert. Dies wurde von Keller an Hand einer während der Areaperiode vorübergehend positiven Tuberkulinreaktion gegen albumosefreies Tuberkulin beweisend demonstriert. Ohne Zwang ist die dargelegte Vorstellung auch auf die postvaccinalen Encephalitiden zu übertragen, allerdings mit der Einschränkung, daß keine der diesbezüglichen Beobachtungen eine eitrig-bakterielle Entzündung präsentiert hatte. Daß aber ein latenter Schaden — wobei es sich vorwiegend um virusbedingte Schäden des ZNS handeln dürfte — durch die Vaccinations-

belastung des Organismus verstärkt werden kann, zeigt ein von Bickers beschriebener Fall, in welchem sich bei einem mit geringen fokalen cerebralen Symptomen behafteten Impfling nach der Vaccination das Bild einer manifesten Encephalitis entwickelt hatte. Ebenso sprechen regionale Häufungen von encephalitischen Impfschäden für die Mitwirkung einer zusätzlichen — also nicht vaccinalen — Noxe (Bouwdijk Bastiaanse; Goeters u. Stechern; Hamburger; Kaiser; Lucksch; Turnbull u. McIntosh), nachdem die Theorie der Neurovaccine für solche Fälle nicht herangezogen werden kann. Allein die Beobachtung von 36 Fällen (Bouwdijk Bastiaanse) in einem recht beschränkten Zeitraum haben einen ausgesprochen epidemischen Charakter, und auch Betke u. Kaiser registrierten während einer zeitlich und räumlich begrenzten epidemischen Häufung ätiologisch ungeklärter Encephalitisfälle 6 Erkrankungen mit normierter Inkubationszeit nach Pockenschutzimpfung. Schließlich ist zwei beispielhaften Beobachtungen besonderes Gewicht beizulegen: Hamburger u. Kaiser teilten aus dem Jahre 1929 das Auftreten von 8 postvaccinalen Encephalitiden bei 238 Erstimpflingen in Oberösterreich mit, wobei hervorgehoben werden muß, daß die gleiche Impfstoffcharge anderenorts bei insgesamt 26000 Kindern ohne Nachschaden appliziert worden war; demgegenüber steht der von Turnbull u. McIntosh geführte Nachweis von 7 Vaccine-Encephalitisfällen einer Impfperiode, bei denen die Lymphe erwiesenermaßen aus verschiedenen Quellen bezogen war, woraus die Autoren die Unwahrscheinlichkeit einer Verunreinigung des Impfstoffes schließen.

Zumindest bei einer gewissen Zahl von postvaccinalen Erkrankungen dürfte es sich nach den vorliegenden Beobachtungen letzten Endes um nichts anderes als um die Manifestation einer vorher klinisch inapparenten Infektion mit einem der zahlreichen Erreger, denen wir unaufhörlich ausgesetzt sind, handeln, oder um den Übergang von einem reinen Keimträgertum zur Infektion und zur manifesten Erkrankung. Wir können bei einer solchen Beurteilung allerdings den Einwand nicht übergehen, daß derartige Geschehensabläufe mit gleichem Recht auch bei anderen akut-infektiösen Erkrankungen erwartet werden dürften, was aber selten der Fall, oder jedenfalls wenig bekannt ist; zweifellos nimmt aber die Vaccinevirusinfektion mit ihrer ausgeprägten Allergie und damit besonders erhöhten Entzündungsbereitschaft hier eine Sonderstellung ein. Dennoch möchten wir auf die Mitteilung einer Meningokokken-Meningitis nach Masern (Brehme) sowie auf die herpetische Begleiterkrankung bei bakteriell bedingten Infektionen verweisen, und an die im Tierexperiment bestätigte Erkenntnis erinnern, daß auch durch einen „stress“ — im Experiment mittels Cortison produziert — die Manifestation von Infektionen (z. B. Poliomyelitis) begünstigt wird, bzw. daß apparent gegen ein infektiöses Agens unempfängliche Tierspecies gegen eine Infektion an-

fällig werden (Aronson u. Shwartzman u. a.). Solche Hinweise markieren unseres Erachtens auch den Weg, der einer Erkenntnis über die Ursachen postvaccinaler Erkrankungen näherführt.

Zusammenfassung.

An Hand von zwei innerhalb der „normierten Inkubationszeit" nach Pockenschutzimpfung aufgetretenen akuten Infektionskrankheiten (Enterokokken-Meningitis und Pneumonie) wird die Berechtigung der sogenannten „Aktivierungshypothese" der postvaccinalen Encephalitis diskutiert und vor allem ihr pathogenetischer Mechanismus noch einmal klargestellt. Es wird postuliert, daß es sich dabei nicht so sehr um eine *„Aktivierung" des Erregers*, als vielmehr um eine *Änderung der ökologischen Situation* zwischen Erreger und befallenem Individuum bzw. um die Folgen einer *erhöhten Entzündungsbereitschaft* des Organismus handeln kann. Es wird hervorgehoben, daß diese drei grundlegenden Faktoren nicht miteinander identifiziert werden können; während im Falle einer „Aktivierung" des Erregers allein das infektiöse Agens den Verlauf der Reaktion bestimmt, beeinflußt bei einer Änderung der ökologischen Situation oder einer erhöhten Entzündungsbereitschaft der infizierte Organismus vordringlich, wenn nicht ausschließlich den Geschehensablauf. In dem letzteren Falle kann ein normalerweise saprophytärer Mikrobismus durch eben diese erhöhte Entzündungsbereitschaft (wie sie leicht demonstriert werden kann) während der Areaperiode zu einer manifesten Krankheit gesteigert werden.

Literatur.

Aronson, S. M., and G. Schwartzman: Amer. J. Path. **29,** 381 (1953). — Arch. of Path. **56,** 557 (1953). — Betke, K., u. H. Kaiser: Mschr. Kinderheilk. **100,** 392 (1952). — Bickers, D. S.: New Engl. J. of Med. **246,** 929 (1952). — Bogaert, L. v.: Rev. neur. **59,** 150 (1933). — J. of Neuropath. **9,** 219 (1950). — Bouwdijk Bastiaanse, F. S. v.: Bull. Acad. Méd. **94** (1925). — Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1,** 86 (1925). — Brehme, Th.: Arch. Kinderheilk. **127,** 110 (1942). — Folch, I., and M. Lees: J. Biol. Chem. **191,** 807 (1951). — Freund, I., E. R. Stern and T. M. Pisani: J. of Immunol. **57,** 179 (1947). — Gildemeister, E., u. P. Hilgers: Zbl. Bakter. I. Orig. **117,** 321 (1920). — Glanzmann, E.: Schweiz. med. Wschr. **1927,** 145. — Goeters, W., u. A. Stechern: Arch. Kinderheilk. **135,** 73 (1948). — Hamburger: Msch. Kinderheilk. **44,** 227 (1929). — Herzberg-Kremmer, H., u. K. Herzberg: Zbl. Bakteriol. **119,** 175; **122,** 223 (1931). — Kabat, E. A., A. Wolf and A. E. Bezer: J. exper. Med. **85,** 117 (1947); **88,** 417 (1948). — J. of Immunol. **68,** 265 (1952). — Kaiser, M.: Z. Kinderheilk. **13,** 1 (1931). — Wien. klin. Wschr. **60,** 1. — Schweiz. med. Wschr. **1946,** 1075. — Kaute, W.: Über Erkrankungen des Zentralnervensystems nach Pockenschutzimpfung. Dissertation Berlin 1927. — Keller, W.: Mschr. Kinderheilk. **44,** 222 (1929). — Z. Kinderheilk. **57,** 591 (1935) — Klin. Wschr. **1936,** 683; **1938,** 1529. — „Die Encephalitis" aus „Die ansteckenden Krankheiten". Leipzig: Thieme 1942, 518. — Keller, W., u. W. Schaefer: Jahrb. Kinderheilk. **125,** 253 (1929). — Kosenow, W.: Dtsch. med. Wschr. **1954,** 1930. — Krücke, W.: Mschr. Kinder-

heilk. **100,** 182 (1952). — Krücke, W., u. R. Siegert: Zbl. Neurol. **116,** 338 (1952). — Lucksch, Fr.: Zbl. Bakter. I. Orig. **96,** 309 (1925); **103,** 227 (1927). —Lumsden, C. E.: Brain **72,** 198 (1949). — Moro, E., u. W. Keller: Dtsch. med. Wschr. **1926,** 433. — Klin. Wschr. **1935,** 1. — Olitsky, K. P., I. Casals and L. C. Murphy: Fed. Proc. **9,** 388 (1950). — Olitsky, K. P., and C. Tal: Science **116,** 420 (1952). — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **79,** 50 (1952). — Olitsky, K. P., and R. H. Yager: J. exper. Med. **90,** 213 (1949). — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **70,** 600 (1949). — Pette, H.: Postvaccinale Encephalitis, in Handb. d. Neurologie Bumke-Foerster, Bd. **13**/2, 295. Berlin: Springer 1936. — Pirquet, C. v.: Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie. Leipzig: F. Deuticke 1907. — Shwartzman, G.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **79,** 573 (1952). — Schulz, W., u. R. Boveri: Münch. med. Wschr. **1932,** 1276. — Siegert, R.: Mschr. Kinderheilk. **100,** 181 (1952). — Siegert, R., u. W. Schulz: Z. Hyg. **137,** 81 (1953). — Spatz, H.: Encephalitis, in Bumkes Handb. d. Geisteskrankheiten **11,** 157 (1930). — Turnbull, H. M., and J. McIntosh: Brit. J. exp. Path. **7,** 181 (1926). — Volland, W.: Virchows Archiv **315,** 173 (1948). — Weisse, K., W. Krücke u. R. Siegert: Z. Kinderheilk. **73,** 23 (1953).

Dr. R. Gädeke, Universitäts-Kinderklinik, Freiburg i. Br.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 261—268 (1955).

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. K. Klinke).

Zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart.

IX. Mitteilung.

Über fütterungs- und umweltbedingte Atemstörungen bei Frühgeborenen.

Von

Jörn Gleiss.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Januar 1955.)

Schon in der Untersuchung von Miller[17] (1886) findet sich folgendes: „Die Kinder, die entweder aus Schwäche oder infolge des Soors nicht schlucken konnten", wurden mit einer elastischen Sonde gefüttert oder ihnen „Milch durch einen in die Nase gestellten Trichter eingeträufelt, wobei weit kräftigere Reflexbewegungen zu Stande kamen und die Schluckbewegungen leichter eintraten." Im gleichen Zusammenhang teilt er mit, daß ihm „Asphyxien und Pneumonien infolge Verschluckens von Milch und der Produkte der Soorkrankheit(!)" bekannt waren.

In der folgenden Untersuchung sollen fütterungs- und umweltbedingte Ursachen, die zu Atemstörungen bei Frühgeborenen (Fg.) führen können, näher untersucht werden. Neben der Fütterungsmethode, der Art und Menge der Nährflüssigkeit müssen die raumklimatischen und pflegerischen Bedingungen in Betracht gezogen werden. Zur Umschreibung und Abgrenzung des Begriffes „Atemstörungen bei Frühgeborenen" soll ein unlängst beobachtetes Beispiel beitragen:

Bei einer 25jährigen Erstgebärenden kam es am Ende des 6. Schwangerschaftsmonats zum vorzeitigen Blasensprung aus unbekannter Ursache und wenige Stunden später wurde ein unreifes Mädchen mit einem Geburtsgewicht von 1075 g und einer Länge von 38 cm in Trichlorannarkose geboren. 2¾ Std. danach wurde das Kind von der Entbindungsstation zu uns verlegt; es kam sofort in einen Inkubator, der auf 75% rel. Feuchte, 34°C und 1½ Lit. O_2/min eingestellt wurde.

Das frühgeborene Kind zeigte alle Merkmale der Unreife; Mißbildungen oder ein grobes Geburtstrauma waren klinisch nicht erkennbar. Zunächst lag das Mädchen ruhig und krebsrot im Inkubator und es pendelte zwischen rhythmischer und periodischer Atmung; Schnappatmung bestand nicht. Zeitweise waren kurzdauernde, blitzartig zuckende Bewegungen der Arme und Beine zu beobachten.

12½ Std post partum wurde eine Kunststoffdauersonde (s. Mittlg. X) eingeführt, wobei der Ösophagus frei durchgängig war. Anschließend wurde mit der Fütterung durch die Sonde begonnen: 1 g rohe Frauenmilch + 1 g 5%-Traubenzuckerlösung.

Während und nach den ersten beiden Milchinjektionen blieb das Kind ruhig und atmete ungestört weiter. 3 min nach der 3. Milch-Traubenzuckerinjektion setzte die Atmung plötzlich im Exspirationsstadium aus. Auch dabei blieb das Kind zunächst ruhig und erst 30 sec später traten erst kleinere, dann stärkere, rhythmische Mundbodenbewegungen ein und das Kind wurde im Verlauf einer weiteren Minute cyanotisch und lag schließlich bewegungslos, graublaß und mit langsamer werdender Herzschlagfolge da.

In diesem Augenblick wurde ein dünner Nélatonkatheter (Rüsch: ∅ 7,2 mm) in Nase und Schlund des apnoischen Kindes eingeführt und geringem Sog (Wasserstrahlpumpe) langsam 5—6 cm³ einer milchig-wässrigen Flüssigkeit abgesaugt. Unmittelbar danach setzte die Atmung wieder ein und die krebsrote Hautfarbe kehrte nach ca. 30 sec zurück. Die folgenden 3 Mahlzeiten verliefen wieder ohne Zwischenfälle. An den folgenden Tagen traten wieder häufigere Atemstörungen auf, die zunächst prompt durch Absaugen des Schlundinhaltes zu beheben waren.

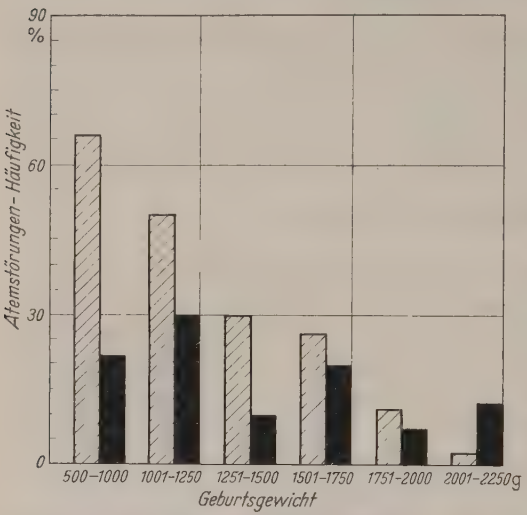


Abb. 1. Die Häufigkeit von Atemstörungen („apnoischen Anfällen") bei 256 überlebenden und 133 gestorbenen Frühgeborenen nach Geburtsgewichten von 500—2250 g geordnet. *Schraffiert:* Die Häufigkeit von Atemstörungen bei 256 überlebenden Frühgeborenen. *Schwarz:* Die Häufigkeit von Atemstörungen bei 133 gestorbenen Frühgeborenen.

Am 4. Lebenstag nahmen die Atemstörungen zu und dehnten sich schließlich bis auf 30 min aus. Terminal kam es zur echten Schnappatmung und das Kind starb am Morgen des 6. Lebenstages. Sektion verweigert.

Der zeitlichen Reihenfolge entsprechend lassen sich hier 3 Gruppen von Atemstörungen abgrenzen. Zunächst die offensichtlich mit der Nahrungsaufnahme zusammenhängenden Atemstörungen, denen eine 2. Gruppe von zunehmender Dauer und ohne sicheren Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme folgt, die schließlich in die terminale Atemstörung mit Schnappatmung übergehen. Diese empirische Trennung gestattet eine gesonderte Analyse der 3 Gruppen.

Zunächst war zu untersuchen, wann, und in welcher Häufigkeit Atemstörungen bei Frühgeborenen auftreten. In Abb. 1 ist die Häufigkeit von Atemstörungen bei 256 überlebenden und 133 gestorbenen Frühgeborenen, geordnet nach Geburtsgewichten von 500—2250 g, dargestellt.

Mit Ausnahme einer Gewichtsgruppe (2001—2250 g) waren die Atemstörungen bei den Überlebenden häufiger; bei diesen Kindern handelte es sich aber vorwiegend um Atemstörungen der 1. und seltener der

2. Gruppe, während bei den Gestorbenen alle Formen der Atemstörungen auftraten mit Überwiegen von Störungen der 2. und 3. Gruppe. Die Atemstörungen der 1. Gruppe treten erst dann auf, wenn mit der Fütterung begonnen wird und wenn die Nahrungs- und Flüssigkeitsmengen gesteigert werden: sie beginnen am 2. und 3. Lebenstag, steigern sich bis zum 7. Lebenstag und nehmen dann wieder an Häufigkeit ab. Nach der 2. Lebenswoche wurden sie unter den 389 Frühgeborenen nur

Tabelle 1. *Ergebnis der 'drying-out-period'-Methode[5] bei der Ernährung von 92 Frühgeborenen im Vergleich zu 102 Frühgeborenen, die 12—24 Std post partum die erste Nahrung erhielten, gemessen an der Sterblichkeit dieser Kinder. Beobachtungszeitraum: November 1950 bis März 1952.*

Geburtsgewicht in g	Sterblichkeit bei verzögerter Erstfütterung im Mittel nach 36 Std post partum.		Sterblichkeit bei früher Erstfütterung nach 12—24 Std	
	Zahl der Frühgeborenen	Sterblichkeit in %	Zahl der Frühgeborenen	Sterblichkeit in %
Unter 1250	17	71	11	64
1251—1750	30	44	32	38
1751—2250	41	30	48	17
2251—2750	4	25	11	18
Zusammen	92	41%	102	28%

selten beobachtet. Sie traten erst dann wieder häufiger auf, wenn grippale Infekte und Erkrankungen der Atemwege im 2. oder 3. Lebensmonat zu Störungen führten.

Aus ähnlichen Überlegungen heraus wurde zuerst von Gaisford u. Schofield[7] vorgeschlagen, die erste Fütterung solange wie möglich hinauszuschieben. Diese Verlängerung der initialen Hungerperiode wurde als sogenannte 'drying-out-period' bezeichnet[5] und für geeignet befunden, Aspirationen und Atemstörungen vorzubeugen und gleichzeitig eine Ausschwemmung der bei Frühgeborenen häufigen Ödeme zu begünstigen[26, 27, 4, 11, 5]. Von uns wurde dies alternierend bei 194 Frühgeborenen erprobt. Unabhängig vom Geburtsgewicht wurde jedes 2. Fg. erst nach dem Auftreten der Hunger- und Durstsymptome[7] (anhaltendes Schreien, deutliche Such- und Saugbewegungen, Ausschwemmung der Genital- und Oberschenkelödeme, deutliche Oligurie), die Kinder der Kontrollgruppe wurden nach 12—24 Std zum erstenmal gefüttert. Fütterungsbedingte Atemstörungen traten bei den Fg. der Versuchsgruppe deutlich seltener auf, als bei den Kindern der Kontrollgruppe; die Sterblichkeit war aber größer (s. Tabelle 1).

Das Verfahren hatte sich also nicht bewährt, obwohl die Atemstörungen seltener wurden. Als eine wesentliche Ursache des Versagens der 'drying-out-period'-Methode muß die bei diesen Kindern auftretende

Wasserhaushaltstörung angesehen werden[2, 13]. Ihr Auftreten wurde durch eine extrem niedrige Raumfeuchtigkeit (zwischen 30 und 40%) im Beobachtungszeitraum begünstigt und besonders in Übergangsmonaten durch eine Überdruckdampfheizung gefördert: es kam zu teilweise erschrecken-

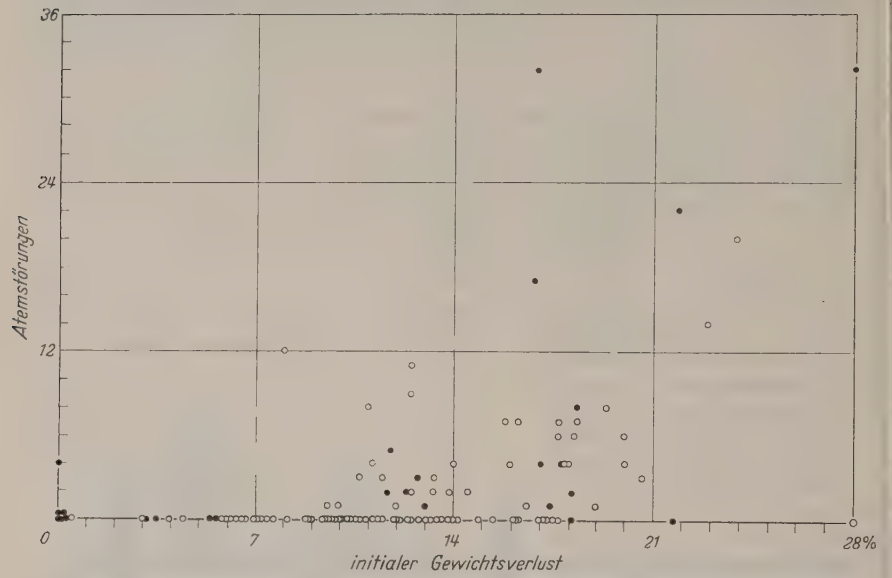


Abb. 2. Die Atemstörungen bei 121 Frühgeborenen unter 1750 g Geburtsgewicht in Beziehung zum initialen Gewichts-(=Wasser)verlust.
Abszisse: Initialer Gewichtsverlust in Prozent des Körpergewichts. Ordinate: Gesamtzahl der Atemstörung / Kind. *Kreise:* Überlebende Frühgeborene. *Punkte:* Gestorbene Frühgeborene.

der Austrocknung mit steilen Gewichtsstürzen, die erst nach provisorischer Klimatisierung und intensiver Raumluftbefeuchtung seltener wurden.

Der Zusammenhang zwischen Austrocknung und Atemstörungen läßt sich an der raschen Zunahme von Atemstörungen mit ansteigenden initialen Gewichts(= Wasser)verlusten zeigen (s. Abb. 2).

Aus Abb. 2 ist zu erkennen, daß der Anteil der Fg. *mit* Atemstörungen um so höher ist, je größer der initiale Flüssigkeitsverlust ist: bei mehr als 18% Gewichtsverlust fanden sich bei der Mehrzahl Atemstörungen. Im Gegensatz zu den vorwiegend fütterungsbedingten Atemstörungen handelte es sich hier meist um solche Störungen, die ohne eine zeitliche Beziehung zur Fütterung auftraten.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Deutung dieser Befunde stößt deshalb auf Schwierigkeiten, weil es klinisch oft nicht möglich ist, die verschiedenen Formen der Atemstörungen bei Frühgeborenen voneinander abzugrenzen. So viel darf

aber daraus entnommen werden, daß die fütterungsbedingten Atemstörungen keineswegs selten sind und daß ihre Ursachen oft verkannt werden. Es wurde bisher versucht, alle vom Verhalten reifer Kinder abweichenden Reaktionen Frühgeborener mit „Lebensschwäche“[17, 18, s. a. 22] und funktioneller Unreife zu erklären, womit häufig ein therapeutischer Verzicht verbunden war; auch eine von vorneherein zu einseitige Deutung der Atemstörung Frühgeborener vom morphologischen Gesichtspunkt der traumatischen Hirnblutung[6, 25, 32, 33] vermochte nicht alle Formen der Atemstörungen bei Fg. zu erklären. Die orale Nahrungsaufnahme ist beim unreifen Kind unphysiologisch gegenüber der physiologischen, parenteralen Ernährung über den Placentarkreislauf. Diese Tatsache allein kann eine Gruppe von Atemstörungen verständlich machen und bedarf zunächst keiner Hilfshypothese vom Zerfall der einzelnen, verschiedenwertigen Teile des Atemzentrums: „Schon ein so physiologischer Vorgang, wie die Nahrungsaufnahme führt manchmal bei besonders empfindlichen Kindern den Zerfall des Atemzentrums und somit den Tod herbei“[19]. Hier scheinen mehrere zeitlich und funktionell aufeinanderfolgende Vorgänge ineinanderprojiziert und an anderer Stelle wird vom Eintritt der Schnappatmung gesprochen, die durch die Nahrungsaufnahme begünstigt wird, besonders wenn das Kind saugt, gelegentlich aber auch, wenn es die Sonde erhält[20, 21]. Will man aber zu einer Beurteilung der Atemstörungen Frühgeborener kommen mit dem Ziel, eine Therapie und Prophylaxe zu finden, so muß zumindest einem Teil der Atemstörungen eine andere als rein zentrale Genese zugesprochen werden.

Die Untersuchungen von Stenger[28, 29] bieten eine Grundlage zum Verständnis der fütterungsbedingten Atemstörungen bei Frühgeborenen. Danach besteht ein als „physiologischer Apnoereflex“ bezeichneter Zusammenhang zwischen dem apnoischen Anfall und peripheren Reizen auf ein Receptorenfeld, das dem Trigeminus- und dem sensiblen Vagusgebiet angehört. Stenger sieht deshalb die Genese von Atemstörungen weniger zentral als peripher gesteuert an und betrachtet die zentrale Störung erst als Folge der reflektorischen Apnoe. Ein derartig peripher ausgelöster apnoischer Anfall weist also pathogenetische und klinische Unterschiede gegenüber dem präagonalen „Zerfall des Atemzentrums“ auf[29]. Hinter der Atemstörung der Fg. — der „Asphyxie“ alter Nomenklatur — verbirgt sich demnach ein Mit- und Nebeneinander verschiedenster Einflüsse, die nur teilweise bekannt sind. Sicher spielt aber neben den rasch und unphysiologisch wechselnden Umweltbedingungen die Unreife sowie alle die peripheren Receptorenfelder erregenden Reize und das Geburtstrauma eine Rolle.

Das bedeutet, daß an erster Stelle der peripheren Reize die Aspiration von Nahrung und Schleim steht, aber auch plötzliche Magenüberdehnung,

Blutungen und entzündliche Vorgänge im Receptorenfeld Atemstörungen auslösen können. Gerade die Nahrungsaspiration ist eng mit der Magenfunktion des Fg. verknüpft: das geringe Fassungsvermögen und die verlängerte Entleerungszeit[1, 5, 8, 10, 24, 9, 30] begünstigen den Nahrungsreflux und die nachfolgende Apnoe mit oder ohne Aspiration. Daß hier echte Beziehungen vorliegen, muß deshalb angenommen werden, weil die Mehrzahl der fütterungsbedingten Atemstörungen erst auftreten, wenn Nahrungs- und Flüssigkeitsmengen gesteigert werden. Wenn Peiper übereinstimmend mit unseren Beobachtungen an zahlreichen Fg. die Nahrungs*aspiration* in den ersten Lebenswochen als sehr selten bezeichnet[23], so mag das wenigsten zu einem Teil auf diesem Schutzreflex beruhen, der schon bei kleinsten Reizgrößen anspringt und in den ersten Lebenswochen eine Aspiration verhindert, da die Inspirationsphase unmittelbar blockiert wird. Aus der reduzierten Magenfunktion und einem für die enterale Ernährung zunächst unzureichenden Fassungsvermögen ließe sich auch eine Deutung für den zur Auslösung der Apnoe notwendigen Nahrungsreflux finden: Im Gegensatz zum reifen Kind führt eine Überforderung der noch nicht adaptierten Verdauungsleistung nicht zum Erbrechen bzw. zur Dyspepsie, sondern zu einem symptomarmen „Überlaufen", das um so eher eintritt, je jünger und unreifer die Kinder sind und je mehr sie überfordert werden. Auch die Lagerung der Fg. scheint dabei eine Rolle zu spielen, wie der günstige Einfluß der Kopfhochlagerung und der Fall des 880 g schweren Fg. von Dittel u. Schmöger zeigen[5]: Die Magenentleerung war erst 4 Std p.c. durch Aufrichten des Kindes in Gang zu bringen.

Auch die günstige Wirkung der Entfernung von Schleim, Fruchtwasser und Nahrung aus Magen und Pharynx[14, 15, 16] kann dahingehend gedeutet werden, daß dadurch der Auslösung des Apnoereflexes vorgebeugt wird. Durch Absaugen von geschlucktem Fruchtwasser aus dem Magen konnten die Atemstörungen bei 200 schnittentbundenen Kindern verhindert und auf diese Weise die Sterblichkeit auf 2,8% gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe mit 4,4% gesenkt werden[15].

Die Rolle der raumklimatischen Faktoren beim Zustandekommen von Atemstörungen kann als Folge der Austrocknung gedeutet werden. Schon Blackfan und Mitarbeiter[2] konnten zeigen, daß Fg., die in Räumen mit hoher rel. Luftfeuchte (65%) gepflegt wurden, geringere initiale Gewichtsabnahmen und ein schnelleres Gewichts- und Längenwachstum gegenüber Fg. aufwiesen, die in thermo- und hydrolabiler Umwelt aufgezogen wurden. Dyspepsien waren bei der hydrolabil aufgezogenen Kontrollgruppe 3—4mal häufiger und ihre Sterblichkeit war mit 28,9% doppelt so hoch, wie bei der Versuchsgruppe (14,9%). In gleichem Sinne kann die Beobachtung von Kulin[13] gewertet werden, der die rasche Gesundung atropher Säuglinge in klimatisierten Räumen und

hoher Luftfeuchte unmittelbar auf die „Heilfaktoren Temperatur und Feuchtigkeit" bezieht. Wenn schon der reife Säugling bei der Exsikkose mit Atemstörungen reagiert, um wieviel empfindlicher muß das hydrolabile Frühgeborene gegen Wasserverluste sein (s. a. [34]).

Die Beziehungen der Atemstörungen zu Umweltfaktoren sind vermutlich weit umfangreicher, als das bisher zu ermitteln war. Die pflegerische Betreuung spielt dabei eine außerordentliche Rolle und die zunehmende Verwendung technischer Geräte bei der Fg.-Pflege und ihre Betreuung durch die Schwester verlangt eine Auseinandersetzung auch mit arbeitsphysiologischen Problemen, wenn verhängnisvolle Entwicklungen vermieden werden sollen. Am Beispiel der retrolentalen Fibroplasie läßt sich zeigen, wie unter anderem auch die Überforderung der weiblichen Psyche in der Bedienung ständig zu kontrollierender technischer Geräte ernste Folgen zeigen kann: Bei dem auf der Fg.-Schwester lastenden Arbeitsumfang ist es ihr schwer möglich, die O_2-Zufuhr am einzelnen Inkubator ununterbrochen zu überwachen, so daß sie fast gezwungen ist, die Zufuhr so hoch einzustellen, daß Atemstörungen verhindert werden. Ähnliches gilt auch für die Wärmepflege, die Raumtemperatur und die Raumfeuchte, deren Regulation leicht im Sinne eines Zuviel erfolgt, im Bemühen, die Fg. besonders gut zu pflegen. Auf der anderen Seite wird die Notwendigkeit ständiger Überwachung technischer Einrichtungen zu einer zusätzlichen Belastung der Schwester, die dadurch der ursprünglichen pflegerischen Aufgabe entfernt wird.

Es gilt also einen Mittelweg zwischen der dringend notwendigen Anpassung der technischen und der pflegerischen Umwelt zu suchen, denn das Fg. antwortet auf alle unphysiologischen Umweltbedingungen mit monosymptomatischen Anpassungsversuchen, zu denen die Atemstörung als besonders kennzeichnende Form gehört. Die Untersuchung der Umweltbedingungen ist unerläßlich, um bessere Wege ihrer Anpassung an das Frühgeborene zu finden.

Zusammenfassung.

Die im Zusammenhang mit der Fütterung unreifer Kinder auftretenden Atemstörungen werden von den primär cerebralbedingten Störungen abgegrenzt und ihre Häufigkeit beschrieben. Als umweltbedingte Atemstörungen werden solche Zwischenfälle abgetrennt, die als eine Folge der Dehydratation Unreifer durch zu starke Trockenheit der Raumluft gedeutet werden. Den peripher ausgelösten Atemstillständen im Sinne des physiologischen Apnoereflexes wird besondere Bedeutung zugeschrieben. Die Kenntnis der Umweltbedingungen, die zu einer Herabsetzung der extrauterinen Anpassung Frühgeborener führen können, muß vertieft und eine bessere Anpassung der Umwelt an das unreife Kind angestrebt werden.

Literatur.

[1] Anderson, N. A.: Care of the premature infant, in Mitchell-Nelson: Textbook of Pediatrics. Philadelphia u. London: W. B. Saunders 1950. — [2] Blackfan, K. D., C. P. Yaglou u. K. M. Wyman: Amer. J. Dis. Childr. **46**, 1175 (1933). — [3] Clifford, St. H.: Amer. J.Dis. Childr. **73**, 706 (1947). — [4] Cornell Med. Center, N. Y.: Present medical practics in the premature nursery Manuskr. 1952. — [5] Dietel, V., u. R. Schmöger: Mschr. Kinderheilk. **101**, 433 (1953). — [6] Dollinger, A.: Erg. inn. Med. **31**, 373 (1926). — [7] Gaisford, W., and S. Schofield: Brit. J. Med. **1950**, 1404. — [8] Heiderich, Fr., u. G. Wetzel: Hdb. Anatomie d. Kindes, I, Hrsg. v. K. Peter, G. Wetzel u. Fr. Heiderich. München: Verlag J. F. Bergmann 1938. — [9] Hoffmann: Kinderärztl. Prax. **8**, 510 (1937). — [10] Ingiulla A.: Riv. clin. Pediatr. **41**, 149 (1943). — [11] Jaffe, J. P.: S. afr. J. med. J. **24**, 358 (1950). — [12] Kilian, H., u. H. Weese: Die Narkose. Stuttgart: G. Thieme 1954. — [13] Kulin, L.: Acta med. (Budapest) V. Fasc. **1—2** (1954). — [14] Lewine, S. Z., and H. G. Gordon: Amer. J. Dis. Childr. **64**, 274 (1942). — [15] Litchfield, H. R., S. D. Sternberg and R. Turin: J. Amer. Med. Assoc. **151**, 783 (1953). — [16] Little, D.: Surg. Gynec. a. Obst. **93**, 363 (1951). — [17] Miller, N. Th.: Jb. Kinderheilk. **25**, 179 (1886). — [18] Oberwarth., E.: Erg. inn. Med. **7**, 191 (1911). — [19] Peiper, A.: Erg. inn. Med. **40**, 1 (1931). — [20] Peiper, A., u. E. Hoffmann: Klin. Wschr. **1935**, 48. — [21] Peiper, A.: Die Eigenart der kindlichen Hirntätigkeit. Leipzig: G. Thieme 1949. — [22] Chronik der Kinderheilkunde. Leipzig: G. Thieme 1951. — [23] Pro medico **21**, 333 (1952). — [24] Scammon, R. E., and L. O. Doyle: Amer. J. Dis. Childr. **20**, 516 (1920). — [25] Schwartz, Ph.: Erg. inn. Med. **31**, 165 (1927). — [26] Smith, C. A.: The Physiology of the newborn infant. 2. d. Ed. Springfield, USA.: Charl. C. Thomas Publ. 1953. — [27] Smith, C. A. c. s.: Pediatrics **3**, 34 (1949). — [28] Stenger, K.: Mschr. Kinderheilk. **98**, 462 (1950). — [29] Mschr. Kinderheilk. **100**, 435 (1953). — [30] Vogt, E.: Die Erkrankungen des Neugeborenen. Stuttgart: F. Enke 1940. — [31] Willi, H., u. F. Lüthy: Schweiz. med. Wschr. **1952**, 397. — [32] Ylppö, A.: Z. Kinderheilk. **20**, 212 (1919). — [33] Pathologie der Frühgeborenen einschließlich der debilen und lebensschwachen Kinder. In Hdb. Kinderheilk. Hrsg. Pfaundler-Schloßmann. 4. Aufl. Berlin: F. C. Vogel 1931. — [34] Arch. Kinderheilk. **149**, 110 (1954).

Privatdozent Dr. Jörn Gleiss, Düsseldorf, Moorenstraße 5,
Kinderklinik der Medizinischen Akademie.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 269—280 (1955).

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor Prof. Dr. K. Klinke).

Zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart.

X. Mitteilung.

Die Polyvinylchlorid-Dauersonde bei der Prophylaxe fütterungsbedingter Atemstörungen bei frühgeborenen Kindern.

Von

Jörn Gleiss.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Januar 1955.)

Ein kurzer Überblick auf die bisher angewandten Fütterungsmethoden bei unreifen Kindern zeigt, daß oft mit untauglichen Mitteln versucht wurde, eine Anpassung des Frühgeborenen (Fg.) an die unzureichenden Umweltbedingungen zu erzwingen. Das gilt sicher von dem unphysiologischen gefährlichen Einträufeln der Nahrung in die Nase, wie es noch verbreitete Lehrbücher empfehlen[2, 3, 8, 13, 18]. Selbst Finkelstein befürwortete diese Methode mit der oft zitierten Begründung: „Wählt man den Weg durch den Mund, so fließt viel durch die Zungenbewegungen wieder heraus. Viel besser und sicherer (!) gießt man durch die Nase und löst damit prompte Schluckbewegungen aus." Allerdings betont er, daß dabei langsam verfahren werden müsse, weil es leicht zur Überfüllung des Rachenraumes komme „mit der Gefahr der Erstickung oder Aspiration". Die Befürwortung der zwar etwas weniger gefahrvollen, aber keineswegs optimalen oralen Eintropfung der Nahrung mit der Pipette findet sich noch bei Anderson[1].

Mit Recht ist diese Methode scharf abgelehnt, inzwischen wohl allgemein verlassen[19, 20, 21] und allmählich durch die Gavage (Marchant[20], 1851) ersetzt worden[23, 24, 5, 16]. Gegenüber dem Einträufeln in die Nase besaß die Schlundsondenfütterung den großen Vorteil, daß die Nahrung unmittelbar in den Magen geleitet werden konnte, aber den Nachteil, daß zu jeder Fütterung erneut sondiert werden mußte, da sonst die Gefahr von mechanisch oder chemisch bedingten Schleimhautläsionen bestand[17]. Es kam oft zu Atemstörungen, die mit der Sondierung zusammenhingen, so daß die Gavage entweder völlig abgelehnt[12] oder ihre Anwendung nur für Fg. unter 1000 g Geburtsgewicht empfohlen wurde[30].

Hier brachte die Entwicklung der Kunststoff-Dauersonden eine Wende. In Anlehnung an den Gebrauch von Polyaethylen-Kathetern bei Austauschtransfusionen erythroblastotischer Neugeborener (DIAMOND. 1948[7]) benutzten ROYCE und Mitarbeiter und kurze Zeit später WAGNER[29] et al. sowie KUNZ[15] dünne Polyaethylen-Sonden für die Fütterung. Damit konnte nach einmaliger intranasaler Einführung der Sonde jede

Tabelle 1. *Die PVC-Sondenlänge in Beziehung zur Körperlänge ermittelt nach der Bischoffschen Formel (s. Text) und der Messung der Strecke glabella-distales Sternumende bei 65 Fg.*

Körperlänge in cm	Länge des nasal eingeführten PVC-Sondenteils n. Bischoff berechnet cm (aufgerundet)	(Mittelwerte) gemessen cm	Länge des überhängenden PVC-Sondenteiles cm	PVC-Sonden-Gesamtlänge cm
32	12,5	10,5	15	25,5
34	13	10,8	15	25,8
36	13,5	11	15	26
38	13,8	11,3	15	26,3
40	14	11,6	15	26,6
42	14,5	12,4	20	32,4
44	15	13	20	33
46	15,5	14,2	20	34,2
48	16	16	20	36
50	16,5	16,8	20	36,8

gewünschte Menge beliebig oft gefüttert und dadurch die Sterblichkeit der Fg. erheblich vermindert werden. Lediglich die Material- und Verschlußfrage der Kunststoff-Dauersonden war noch nicht befriedigend gelöst.

Von amerikanischen und finnischen Autoren wurde chemisch biegsam gemachtes Polyaethylen benutzt[29, 15, 14]. Das Polyaethylen hat aber den Nachteil, daß es nur in schwachen baktericiden Lösungen keimfrei gemacht, nicht aber ausgekocht oder hitzesterilisiert werden kann[11]. Außerdem bestand infolge der scharfen Schnittränder immer noch die Gefahr von Schleimhautläsionen beim Einführen der Sonde.

Das von uns benutzte Polyvinylchlorid läßt sich auskochen und erhitzen und bietet weichere Schnittränder. Es wird mit Dehnungen zwischen 110 bis 200 kg/cm² geliefert; die verwendeten Weichmacher werden für beide Kunststoffe als toxikologisch unbedenklich bezeichnet. Wir haben ausschließlich Polyvinylchlorid-Sonden mit einem Lumen von 1 und einer Wandstärke von 0,2 mm benutzt. Noch dünnere Polyvinylchlorid(PVC)-Schläuche sind nur mit Führungsdraht einzuführen und es besteht die Gefahr, daß solche dünneren Schläuche kollabieren. Inzwischen berichten WAGNER c. s., daß sie ebenfalls zu PVC-Sonden übergegangen sind[29].

Methodik.

Die Zubereitung, Längenabmessung und der Verschluß der PVC-Sonde geschieht in folgender Weise. Der PVC-Schlauch wird als Meterware bezogen*. Die richtige PVC-Sondenlänge kann annäherungsweise nach der Bischoffschen Formel:

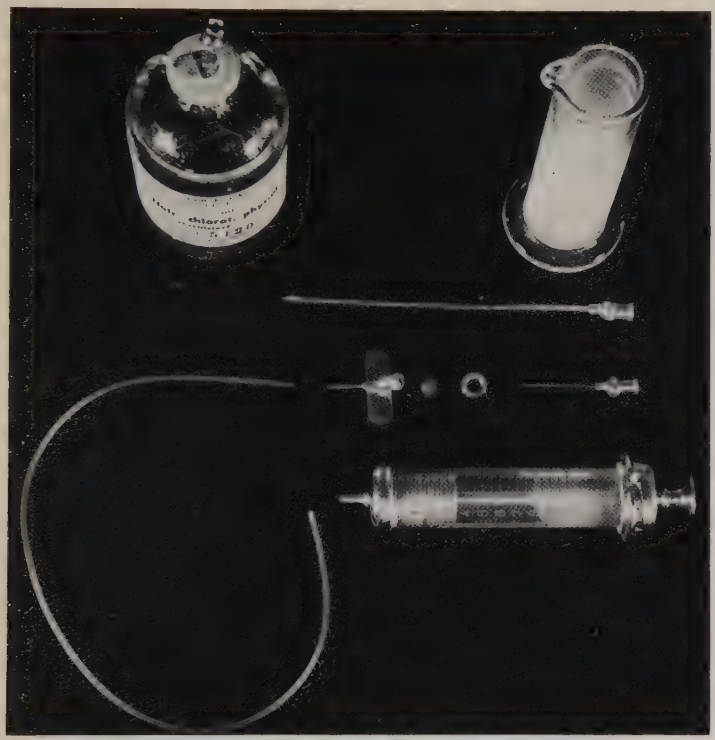


Abb. 1. Einzelteile zur Fütterung mit der Polyvinylchlorid-Dauersonde. *Obere Reihe*: Sol. Natr. chlorat. physiol. sterilisat., Flasche mit Gummistopfen und Verschlußkappe 100 cm³. Meßzylinder (20 cm³) zum Abmessen und Anwärmen der Nährflüssigkeit. Darunter liegt eine lange Kanüle zum Aufziehen von Nährflüssigkeit bzw. Kochsalzlösung. *Mittlere Reihe*: Polyvinylchlorid-Sonde mit zerlegter Venoflex-Endkanüle. *Von links nach rechts*: Kanülenteil, Gummiplatte und Verschlußschraubring. *Rechts außen*: Dünne Sicherheitskanüle zur Verhütung zu rascher Injektion und als Verbindung zwischen Endkanüle und Spritze. Die Recordspritze zeigte auf das kardianahe, abgeschmolzene und mit 2 kleinen Löchern versehene PVC-Sondenende.

$y = 0{,}2x + 6{,}3$ (x = Körperlänge in cm, y = Abstand von Zahnleiste bis Magenmund) oder durch Messung der Entfernung: glabella—distales Ende des proc. xyphoideus sterni bestimmt werden.

Die Berechnung und Messung dieser Strecke bei 65 Fg. ergab folgende Werte (s. Tabelle 1).

Die gesamte PVC-Sondenlänge sowie die Länge des nasal einzuführenden PVC-Sondenteils lassen sich nach Tabelle 1 bestimmen; die Grenze des überhängenden Teils wird mit einem Heftpflasterstückchen ringförmig markiert. Danach wird das einzuführende PVC-Sondenende durch kurzes Berühren mit einem über der Flamme erhitzten und nicht mehr glühenden Eisendraht von 2—3 mm Durchmesser

* Zu beziehen durch Fa. Braun, Melsungen.

(Nagel zugeschmolzen und mit gleichmäßig drehenden Bewegungen der Sonde zwischen Daumen und Zeigefinger abgerundet. Anschließend werden 5—10 mm proximal 2 schräg gegenüberliegende (Abstand mindestens 5—10 mm), ovale Löcher von 2 mm Längsdurchmesser mit einer Irisschere (scharfe Nagelschere ebenfalls

Abb. 2. Endphase der PVC-Sondenfütterung: Durchspülen mit Kochsalzlösung. Alle Milchreste sind entfernt. Fg (♀) Geburtsgewicht 1510 g am 20. Lebenstag. PVC-Sonde entfernt am 22. Lebenstag (Gewicht 1560 g).

brauchbar) so geschnitten, daß die Kontinuität der Sonde nicht leidet. Aus 10 mm PVC-Schlauch lassen sich je nach gewünschter Länge 30—40 PVC-Sonden rasch und mit geringerem Kostenaufwand als bei Bezug der auch fertig lieferbaren Sonden herstellen. Die zubereiteten PVC-Sonden sind nach einer Hitzeentkeimung (35 min bei 120°C oder 60 min bei 100—110°C) gebrauchsfertig. Bei der Entkeimung muß darauf geachtet werden, daß die PVC-Sonden nicht gedrückt und erst völlig abgekühlt dem Sterilisator entnommen werden.

Zur *ersten Fütterung* wird die PVC-Sonde durch ein Nasenloch eingeführt und langsam bis zur Heftpflastermarke vorgeschoben. Das distale PVC-Sondenende liegt dann im unteren Ösophagusende bzw. ragt nur eben in den Magenfundus. Das

proximale, überhängende Ende der PVC-Sonde wird mit 2 je 0,3—0,5 cm breiten und 20—30 mm langen Heftpflasterstreifchen an Wange und Stirn befestigt. Anschließend wird das überhängende Ende mit einer „VENOFLEX-Kanüle"*, wie sie bei Verwendung der PVC-Sonde zu intravenösen In- und Transfusionen verwendet wird, verschlossen. Die Fütterung geschieht mittels einer 10- und bei steigenden Mengen 20 cm^3-Rekordspritze, der eine Kanüle 12—14 aufgesetzt wird. Diese Kanüle wird durch die Gummiplatte der Venoflex-Endkanüle gestochen (Einzelteile s. Abb. 1) und dann wird die Nahrung unter kaum merklichem Druck langsam injiziert. Nach jeder Mahlzeit wird die PVC-Sonde mit 0,5—1 cm^3 physiol. Kochsalzlösung durchspült, um (s. Abb. 2) Milchreste zu entfernen und anschließend die Injektionskanüle aus der Gummiplatte der Endkanüle entfernt. Das System ist sofort nach außen verschlossen. Die Gummiplatte kann nach häufigem Gebrauch undicht werden (nach der Injektion quellen Milchtropfen aus der Punktionsstelle); sie muß dann durch Abschrauben des Verschlußkopfes (s. Abb. 1) entfernt und erneuert werden. Die Gummiplatte wird täglich gesäubert und ausgekocht, während die Endkanüle selbst an der PVC-Sonde bleibt.

Werden die Bewegungen der Fg nach den ersten Wochen lebhafter, so wird die PVC-Sonde gelegentlich von den Fg ergriffen und herausgezogen; die Sonde wird erneut eingeführt, oder wenn sich die Liegedauer der 7 Tage-Grenze nähert, durch eine neue PVC-Sonde ersetzt. Beim Wiedereinführen schon gebrauchter PVC-Sonden kommt es gelegentlich zum Einrollen der Sondenspitze. Durch vorsichtiges Bewegen läßt sich die Sonde leicht entrollen. Kann die PVC-Sonde schon beim ersten Mal nicht über den Schlundbereich vorgeschoben werden oder kommt die Sondenspitze oral zum Vorschein, so liegt meist eine Ösophagusatresie bzw. -stenose vor. Bei sehr unruhigen Kindern empfiehlt es sich, die Arme durch Einwickeln der Hände in die Jäckchenärmel zu fixieren, da es bei zu häufigem Sondenwechsel und nachfolgender wiederholter Pflasterfixierung zu Pflasterreizungen der Wangen- bzw. Stirnhaut kommen kann (s. a. 14).

Ergebnisse.

Das Verfahren wird seit Mai 1952 bei allen trinkschwachen, vor allem aber bei Fg. mit Geburtsgewichten unter 1500 g als Routinemethode angewandt. Die PVC-Sonde wurde selbst nach wochenlangem Liegen (versuchsweise 24 Tage ohne Wechsel) völlig reizlos vertragen. Schleimhautverletzungen oder -reizungen wurden nicht beobachtet (Ausnahme: zu lange PVC-Sonden, s. unten). Im Gebrauch verliert aber die PVC-Sonde etwas an Dehnbarkeit, weshalb wir die Liegedauer einer PVC-Sonde auf eine Woche begrenzten. Nach einer Woche wird die PVC-Sonde entfernt und durch eine frische ersetzt. Da im Durchschnitt pro Fg. etwa 3 PVC-Sonden benötigt werden (bei Fg unter 1500 g Geburtsgewicht 5—6), steht der materielle Aufwand in keinem Verhältnis zum Gewinn an Sicherheit und Zeit: bei 8 Mahlzeiten pro Kind und Tag mußte bisher pro Woche und Kind 56mal mit Gummikathetern sondiert werden gegenüber der einmaligen Einführung der PVC-Sonde pro Woche nach der beschriebenen Methode.

* Hersteller: Fa. Braun, Melsungen. Gewicht einer gebrauchsfertigen PVC-Sonde *mit* Endkanüle ca. 3,2—3,4 g.

Da das Verhalten der Fg. unter 1500 g Geburtsgewicht besonders repräsentativ für die Ergebnisse der Fg.-Pflege ist, soll hier nur über die Erfahrungen bei diesen Kindern berichtet werden (Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2. *Die Häufigkeit von Atemstörungen bei 23 überlebenden Frühgeborenen bei Anwendung der Fütterung mit Polyvinylchlorid-Dauersonden sowie Einzelheiten der Ernährung.*

Geburtsgewicht g	Gesamtzahl aller Atemstörungen während der Dauer der PVC-Sondenfütterung	1. Nahrung nach Lebensstunden	1. PVC-Sonde an Lebenstag	Menge der Einzelmahlzeit bei der 1. PVC-Sondenfütterung cm³	Menge der Einzelmahlzeit bei der letzten PVC-Sondenfütterung cm³	Gesamtdauer der PVC-Sondenfütterung Tage	Gewicht bei Beendigung der PVC-Sondenfütterung g
1000	6	29	2	1	35	46	1590
1040	2	26	2	1	30	44	1210
1100	6	24	2	2	30	30	1200
1180	14	29	2	1	40	76	2090
1200	6	30	2	2	25	30	1320
1200	0	27	2	2	30	40	1400
1200	0	27	2	1	18	20	1160
1200	8	28	2	2	30	38	1350
1210	4	28	2	2	30	32	1470
1240	8	25	2	2	31	29	1060
1250	0	24	2	3	30	30	1440
1250	4	28	4	9	26	29	1340
1270	0	24	6	10	15	5	1100
1300	0	29	9	13	25	16	1410
1300	0	23	1	3	23	23	1410
1310	0	30	2	3	20	14	1210
1330	0	28	10	20	37	18	1540
1330	0	24	2	1	12	7	1210
1350	0	25	2	1	15	8	1180
1360	0	25	5	5	23	37	1680
1410	0	28	7	9	30	16	1250
1410	0	25	2	1	6	3	1310
1420	0	33	3	2	23	32	1390

Aus Tabelle 2 ist zu ersehen, daß Atemstörungen bei Fg. mit Geburtsgewichten über 1250 g nicht mehr auftraten. Bei den Kindern unter 1250 g Geburtsgewicht wurden nur bei einem Fg. mehr als 8 Atemstörungen beobachtet. Diese Störungen stellten sich aber unabhängig von der Fütterung ein; sie können deshalb nicht auf die Fütterung, sondern müssen z. T. auf unreifebedingte („zentrale") Regulationsstörungen bezogen werden. Bei der Mehrzahl wurde mit der PVC-Sondenfütterung am 2. Lebenstag mit kleinsten Flüssigkeitsmengen begonnen; die mittlere

Dauer der PVC-Sondenfütterung lag bei Fg. bis 1250 g Geburtsgewicht bei 5 Wochen, d. h. schon im Beginn des 2. Lebensmonats konnte zur Saugerfütterung übergegangen werden. Bis zu diesem Zeitpunkt erreichten die meisten Fg. ihr Geburtsgewicht. Bei den Fg., die zunächst spontan tranken, dann aber trinkschwach wurden, wurde die PVC-Sonde erst später eingelegt. Sobald die Kinder selbst saugten, wurde — bei noch

Abb. 3. Frühgeborenes Mädchen (Geburtsgewicht 1200 g), dessen postoperative Ernährung mit der PVC-Sondenmethode durchgeführt wurde im Alter von $3^3/_4$ Monaten (Gewicht 3360)*.

liegender Sonde — die Nahrung zunächst einmal am Tag und dann über mehrere Tage ansteigend häufiger mit dem Sauger gefüttert, bis die PVC-Sonde endgültig entfernt werden konnte.

Bei einer besonders eindrucksvollen Beobachtung gelang es, die postoperative Ernährung eines 1200 g schweren, frühgeborenen Mädchens mit Oesophagusatresie nach dieser Methode durchzuführen und das Kind durchzubringen. Die Abb. 3 zeigt das Mädchen im Alter von $3^3/_4$ Monaten (Gewicht 3360 g). Das Kind trank schon am 24. Lebenstag 1mal, am

* Operation durch Prof. Dr. Franke (Chirurgische Klinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf, Direktor: Prof. Dr. Derra).

25. Tag 2mal, am 26. Tag 3mal und so fort, bis am 31. Lebenstag alle 8 Mahlzeiten spontan getrunken wurden und die PVC-Sonde entfernt werden konnte.

Tabelle 3. *Verlauf, Häufigkeit von Atemstörungen und autoptische Befunde bei 21 kurzfristig mit der PVC-Dauersonde ernährten aber gestorbenen Frühgeborenen mit Geburtsgewichten unter 1500 g.*

Geburtsgewicht g	Gesamtzahl aller Atemstörungen ausschl. terminale Apnoe	1. Nahrung n. Lebensstunden	1. PVC-Sonde am Lebenstag	Menge der Einzelmahlzeit b. d. 1. PVC-Sondenfütterung	Gesamtdauer d. PVC-Sondenfütterung Tage	Tod am Lebenstag	Autoptischer Befund**
670	4	29	2	1	1	2	Keine Sektion
850	5	25	2	1	2	3	Ventrikelblutung
900	*	24	2	1	1	2	Ventrikelblutung
900	*	28	2	1	1	2	Ventrikelblutung, Leberkapselhämatom
940	7	25	2	2	1	2	Ausgedehnte Atelektase
1000	22	27	2	2	5	6	Leberkapselhämatom
1100	2	29	2	1	5	6	Thrombose des sinus sigmoid. dextr.
1100	0	17	1	1	2	2	Ventrikelblutung
1130	2	22	2	1	1	2	Ventrikelblutung
1150	*	25	2	2	1	2	Atelektase
1150	*	25	2	1	5	6	Keine Sektion
1190	0	30	2	1	2	3	Ventrikelblutung
1200	0	16	1	1	1	2	Tentoriumriß, Thymuskapselblutung
1230	2	25	2	2	1	2	Epikard- und Leberblutung
1240	0	26	2	1	1	2	Magenschleimhautblutung
1250	31	12	1	1	6	7	Hyperämie
1350	6	26	2	1	4	5	Massive Blutung re. Großhirn
1350	17	24	2	1	7	8	Pleurablutungen
1350	0	23	1	1	2	3	Pleura-, Epikardblutung
1420	0	21	1	1	2	3	Pia- u. Nierenkapselblutungen
1460	4	12	3	2	7	8	Pneumonie

* Gesamtzahl nicht bestimmbar.

** Die Untersuchungen wurden am Pathol.-Anatomischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf durchgeführt. Herrn Prof. Dr. MEESEN danken wir für die Überlassung der Sektionsbefunde.

Um zu einem Urteil über etwaige Schädigungen durch die PVC-Sonde zu gelangen, wurden Verlauf und autoptische Befunde bei den kurzfristig mit der Methode gefütterten aber gestorbenen Kindern geprüft und in Tabelle 3 zusammengestellt.

Bei der Mehrzahl dieser gestorbenen Kinder (Tabelle 3) unter 1500 g Geburtsgewicht lagen morphologische faßbare Befunde vor, so daß die beobachteten Atemstörungen nicht auf die Fütterungsmethode bezogen werden können; allein bei 10 von 19 autoptisch untersuchten Kindern ließen sich Hirnblutungen z.T. erheblichen Umfangs nachweisen. Ein Kind hatte Magenschleimhautblutungen. Derartige Blutungen finden sich jedoch auch bei nichtsondierten Fg; sie lassen sich deshalb nicht mit Sicherheit auf die Anwendung der PVC-Sonde beziehen.

Tabelle 4. *Übersicht über die 389 Frühgeborenen mit Geburtsgewichten unter 2250 g, die vom 1. 4. 1952 bis 31. 3. 1954 mittels der PVC-Dauersonde an der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf ernährt wurden.*

Geburtsgewicht g	Zahl der Frühgeb.	Davon gestorben am Lebenstag										Nach der 8. Lebenswoche gestorben (i. p. Pneum.)	Anteil der geheilt Entlassenen	
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.		absolut	in %
500—1000	26	10	8	4			1					0	3	11,5
1001—1250	41	10	10	2		1	2	1			1	2	12	29,3
1251—1500	51	9	8	6	3	1	1		3			6	14	47
1501—1750	77	9	6	1		1	1	2				7	50	65
1751—2000	95	7	3			1	1	1	1			10	71	75
2001—2250	97	4	9		1	1			1			3	78	81
Gew. nicht bestimmt	2	1	1										—	—
Zusammen	389	50	45	13	4	5	6	4	5	0	1	28	228	—

Abschließend sei als Annäherungsmaß für das bisherige Ergebnis die aufgeschlüsselte Fg.-Sterblichkeit der ersten beiden Jahre, in denen die PVC-Dauersonde angewandt wurde, mitgeteilt (Tabelle 4).

Die Fg.-Sterblichkeit hat besonders in den Geburtsgewichtsgruppen über 1500 g deutlich abgenommen, während sie bei den sehr unreifen Kindern noch hoch ist. Die Häufigkeit schwerer Geburtstraumen bei den eingewiesenen Fg. unter 1500 g Geburtsgewicht bedingt zu einem Teil diese Sterblichkeit. Sie kann weiter gesenkt werden, wenn alle Umweltschäden, denen das frühgeborene Kind in besonderem Maße ausgesetzt ist, erkannt und ihnen vorgebeugt wird.

Besprechung der Ergebnisse.

Bei einer längeren Anwendung der PVC-Dauersonde zeigten sich vermeidbare Fehler, die vor allem darin bestanden, daß die PVC-Sonde zu weit in den Verdauungskanal vorgeschoben und überdies (ohne Zwischenschaltung einer Sicherheitskanüle) bei Zeitmangel zu hastig injiziert

wurde. Für einen sicheren Gebrauch ist es unerläßlich, diese beiden Punkte zu beachten und im klinischen Betrieb zu kontrollieren. Die PVC-Sonde soll nur soweit eingeführt werden, als es zur störungsfreien Fütterung notwendig ist, d. h. bis zur Cardia. Schon bei Carr[4] findet sich die Beobachtung bezüglich der Gummischlundsonde, daß es genügt, die Sonde bis gerade unterhalb des Pharynx einzuführen. Das ist vermutlich etwas zu knapp*, aber ein weiteres Vorschieben über die Cardia hinaus scheint ebenso unvorteilhaft zu sein. Zu Beginn der Erprobung gelangte die PVC-Sondenspitze zuweilen bis in das Duodenum, was durch die intensive Gelbfärbung des duodenalen Sondenteils sichtbar wurde. Außerdem wurde die PVC-Sondenspitze deutlich härter. Obschon klinisch nichts sicher Nachteiliges dabei zu beobachten war, sollte diese Verfärbung und Verhärtung nicht übersehen werden. Es ist bis jetzt nichts darüber bekannt, ob der von den Herstellerwerken als toxikologisch unbedenklich bezeichnete Weichmacher** durch Einwirkung der Duodenalsäfte aus dem Polyvinylchlorid gelöst wird und dann möglicherweise doch unerwünschte Folgen hat***. Für diese Überlegung scheint die auffällige Verhärtung und Gelbfärbung der im Duodenum länger als 24 Std liegenden PVC-Sondenteile zu sprechen.

Diese Bedenken waren der Anlaß, Richtmaße für die einzuführende Sondenlänge anzugeben (s. Tabelle 1), die ein zu weites Einführen der PVC-Sonde verhüten sollen.

Eine weitere Fehlerquelle lag darin, daß die Nahrung durch hohen Druck auf den Spritzenstempel zu rasch in den Magen gepreßt wurde. Dadurch bestand die Gefahr einer plötzlichen Magendehnung mit nachfolgender Auslösung des Apnoereflexes (s. Mitt. IX, Stenger) bzw. des „Überlaufens" von Mageninhalt. Fanconi[9] lehnte deshalb die Kunststoff-Dauersonde ab. Wir glauben, daß die zwischengeschaltete Sicherheitskanüle (s. Abb. 1 u. 2) die Injektionsgeschwindigkeit zwangsläufig so verlangsamt, so daß nur bei fahrlässiger Spritzendrucksteigerung Gefahren auftreten. Versuche zeigten, daß das Eigengewicht des Spritzenstempels die Nährflüssigkeit (Frauenmilch + 5% Traubenzuckerlösung) nur tropfenweise aus der Kanülenspitze herausdrückt. Die Injektion der Nahrung kann also selbst bei gelindem Druck nur langsam erfolgen; jedenfalls ist bei dieser Methode die Injektionsgeschwindigkeit ungleich langsamer als bei der bisher üblichen Gummischlundsonde mit Trichter oder Spritze. Die bei dem älteren Verfahren

* Wird die Sonde zu knapp eingeführt, so werden die Fg bei der Nahrungsinjektion oft wach und es kann zu schluckähnlichen Mundbodenbewegungen kommen.

** Briefl. Mitt. Braun, Melsungen.

*** Für diesen Hinweis danke ich Herrn Prof. Dr. E. Jenkel, Techn. Hochschule, Aachen.

immer wieder beobachteten Atemstörungen und Zwischenfälle führten oft dazu, daß die Schlundsonde in gespenstischer Hast eingeführt, die Nahrung so rasch wie möglich „eingetrichtert" und die Sonde wieder herausgerissen wurde (s. a. Mittlg. IX Stenger), alles aus Angst vor dem Atemstillstand, der durch das Verfahren geradezu provoziert wurde.

Bei der PVC-Dauersonde kann und muß auf jede Hast verzichtet werden. Der erhebliche Zeitgewinn kann auf die langsame Injektion der Nahrung und die Beobachtung des — meist dabei schlafenden Kindes — verwandt werden. Schon aus diesem Grunde waren alle Schwestern rasch von der Überlegenheit des neuen Verfahrens überzeugt. Als besonderer Vorteil kann die Freizügigkeit in der Wahl der Mahlzeiten und die Möglichkeit bezeichnet werden, die Fg. bei liegender Sonde das Saugen versuchen zu lassen. Im Gegensatz zu früheren Beobachtungen[6,27] hat sich dabei die häufige Injektion kleinster Nahrungsmengen vor allem in den ersten Lebenstagen besser bewährt, als seltene und große Mahlzeiten, so daß wir bei den Fg. unter 1200 g Geburtsgewicht mit 12mal 1 g eines Frauenmilch-Traubenzuckergemisches beginnen und die Nahrungsmengen ausschließlich auf Grund des Verhaltens der Fg. langsam steigern. Bei Anwendung der PVC-Dauersonde ist das ohne weiteres durchzuführen, da die Kinder dabei völlig ungestört bleiben. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die Gummischlundsonde durch die Methode der PVC-Dauersonde ersetzt werden kann und letztere den Vorrang vor anderen bisher üblichen Fütterungsmethoden unreifer und trinkschwacher Kinder verdient.

Als Indikationen für die Anwendung der PVC-Dauersonde können demnach bezeichnet werden: alle Frühgeborenen mit Geburtsgewichten unter 1500 g und alle übrigen aus anderen Gründen trinkunfähigen und dabei in ihrer Atmung gefährdeten Kinder (Gesichtsmißbildungen, operierte Oesophagusatresien, Pneumonie, Atrophie, Intoxikation usw.[22,28]. Werden ältere Säuglinge mit dieser Methode gefüttert, so muß das Lumen der Sicherheitskanüle für die visköseren Nahrungen etwas größer gewählt und unter Umständen ein größerer PVC-Schlauch zur Herstellung der PVC-Sonde benutzt werden.

Zusammenfassung.

Bei den bisher angewandten Fütterungsmethoden der unreifen und trinkschwachen Kinder besteht immer die Gefahr fütterungsbedingter Atemstörungen. Unter Verwendung der Kunststoff-Dauersonde gelang es, den fütterungsbedingten Atemstörungen weitgehend vorzubeugen. Als Material wurden Polyvinylchlorid-(PVC-)schläuche benutzt, die als Meterware bezogen und zu PVC-Sonden zugeschnitten, zugeschmolzen und mit der „Venoflex"-Kanüle verschlossen wurden. Die Methode der PVC-Sondenherstellung wird beschrieben und auf vermeidbare Ge-

fahrenquellen bei der Anwendung der PVC-Sonde bei Frühgeborenen hingewiesen. Die mit dieser Fütterungsmethode an mehr als 300 Frühgeborenen mit Geburtsgewichten unter 2250 g erzielten Ergebnisse berechtigen dazu, die Methode als geeignet zur Prophylaxe fütterungsbedingter Atemstörungen bei Unreifen zu bezeichnen und sie zur allgemeinen Anwendung zu empfehlen.

Literatur.

[1] Anderson, N. A.: Care of the premature infant, in: Mitchell-Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia u. London: W. B. Saunder 1950. — [2] Biedert, Ph.: Die Kinderernährung im Säuglingsalter und die Pflege von Mutter und Kind. 2. neubearb. Aufl. Stuttgart: Ferd. Enke 1893. — [3] Birk, W., u. A. Mayer: Lehrbuch der Wöchnerinnen-, Säuglings- und Kleinkinderpflege. Stuttgart: Ferd. Enke 1928. — [4] Carr, W. L.: Arch. pediatr. **42**, 411 (1925). — [5] Catel, W.: Die Pflege des gesunden und kranken Kindes. Leipzig: Georg Thieme 1939. — [6] Czerny, A. u. A. Keller: Des Kindes Ernährung, Bd. I. Leipzig u. Wien: Deutike 1925. — [7] Diamond, L. K.: Pediatrics **2**, 520 (1948). — [8] Engel, St., u. M. Baum: Grundriß der Säuglings- und Kleinkinderkunde. München: J. F. Bergmann 1929. — [9] Fanconi, G.: Pers. Mitt., Kissingen 1953. — [10] Finkelstein, H.: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 2. vollst. umgearb. Aufl. Berlin: J. Springer 1921. — [11] Greenwalt, T. J.: J. Pediatr. **45**, 202 (1954). — [12] Hofmeier, K., u. K. Körnig: Mschr. Kinderheilk. **73**, 397 (1938). — [13] Jaschke, R. Th. v.: Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen. 2. verbess. Aufl. München: J. F. Bergmann 1927. — [14] Kauhito, J.: Acta pediatr. (Stockh.) **43**, 43 (1954). — [15] Kunz, H. W.: J. Pediatr. **41**, 84 (1952). — [16] Legros, J.: Acta pediatr. belg. **1**, 82 (1946/47). — [17] Meyer, A.: Z. Kinderheilk. **61**, 355 (1939). — [18] Meyer, L. F., u. E. Nassau: Die Säuglingsernährung. München: J. F. Bergmann 1930. — [19] Peiper, A.: Dtsch. med. Wschr. **1929**, 310. — [20] Unreife und Lebensschwäche. Leipzig: Georg Thieme 1937. — [21] Mschr. Kinderheilk. **90**, 37 (1942). — [22] Plettenberg, W.: Vortrag, Tagung d. rhein.-westf. Kinderärzte Köln, 1954. — [23] Reuss, A. v.: Die Krankheiten des Neugeborenen in: Enzyklopädie der klinischen Medizin. Berlin: J. Springer 1914. — [24] Rott, F.: Z. Kinderheilk. **5**, 134 (1913). — [25] Royce, S., C. Tepper, W. Watson and R. Day: Pedriatrics 8, 79 (1951). — [26] Royce, S.: California Med. **77**, 301 (1952). — [27] Vogt, E.: Die Erkrankungen des Neugeborenen. Stuttgart: Ferd. Enke 1940. — [28] Wagner, E. A., D. V. Jones, C. A. Koch and G. D. Smith: J. Pediatr. **41**, 79 (1952). — [29] Wagner, E. A., C. A. Koch and D. V. Jones: J. Pediatr. **45**, 200 (1954). — [30] Wieland, E.: Kinderärztl. Praxis **6**, 456 (1935).

Privatdozent Dr. J. Gleiss, Düsseldorf, Moorenstraße 5,
Kinderklinik der Medizinischen Akademie.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 281—297 (1955).

Aus der Kinderklinik der Charité, Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. H. F. Dost).

Über die physikalischen Grundlagen der Pneumencephalographie, dargestellt am Modell und an klinischen Beispielen unter besonderer Berücksichtigung der sog. „Fehlfüllung" der Ventrikel.

Von

Dagobert Müller.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 14. Januar 1955.)

Seit Einführung der Pneumencephalographie durch Dandy (1918) und unabhängig davon in Deutschland durch Bingel (1921) sind klinische Arbeiten zur Frage der Brauchbarkeit der Methode in großer Zahl erschienen. Diese Arbeiten beschäftigten sich vor allem mit der Aufstellung von Kausalbeziehungen zwischen Veränderungen im Encephalogramm und klinischen Symptomen bzw. Syndromen und gehen in der Auffassung über die Grenzen des Noch-Normalen und Schon-Pathologischen je nach dem Standpunkt der einzelnen Untersucher weit auseinander. Die physikalischen Grundlagen der Methode sind jedoch unseres Wissens überhaupt nicht oder nur in Teilversuchen unter dem Gesichtspunkt einzelner Symptome untersucht worden. Es erscheint daher angebracht, sich an Hand eines Modelles die Verhältnisse hierher gehöriger pathologischer Zustandsbilder zu vergegenwärtigen. In einem Diskussionsteil sollen die Ergebnisse mit denen der Literatur verglichen und besprochen werden.

Grundsätzlich kann man das System der „liquorführenden Räume" (Priess und Brenner) in zwei Anteile trennen:

1. in den Anteil der *inneren* liquorführenden Räume mit a) dem supratentoriellen und b) dem infratentoriellen Bezirk sowie

2. in den Anteil der *äußeren* liquorführenden Räume mit a) dem intrakraniellen und b) dem extrakraniellen (spinalen) Subarachnoidalraum.

Jeder dieser Anteile hat zwar eine eigene Gestalt und eine eigene Kinetik im Hinblick auf Liquorproduktion und -bewegung, ist jedoch von allen Teilen abhängig. Die übersichlichsten Verhältnisse finden sich im Bereich des supratentoriellen inneren liquorführenden Raumes.

Dieser umfaßt beide Seitenventrikel, den dritten Ventrikel und den Eingang zum Aquädukt. Hier gelten für den Liquor die Gesetze einer strömenden Flüssigkeit in einem Röhrensystem mit variablem Querschnitt.

Die Produktion des Liquors, die nach den geltenden Anschauungen in den Plexus chorioidei stattfindet und für die unterstützend die kleinen Gefäße und die Pia mater eintreten können, kann bei der von uns gewählten Fragestellung vernachlässigt werden, wie man etwa bei hämodynamischen Problemen ebenfalls die Regeneration und den Abbau des Blutes als für die betrachtete Dimension unbedeutende Größen vernachlässigt.

Theoretisch müßte man bei derartigen kinetischen Betrachtungen das Sekundenvolumen des Liquors im Aquädukt an Hand des Poiseulleschen Gesetzes bzw. laminäre Strömungsverhältnisse vorausgesetzt, an Hand eines Paraboloids oder des Ausflußvolumens am Aquädukt zu berechnen haben. Damit wäre gleichzeitig die in der Zeiteinheit produzierte Liquormenge gegeben. Theoretisch wäre es weiterhin leicht, die obere Grenze des Ausflußvolumens am Aquädukt festzulegen, da einmal der Sekretionsdruck bzw. der Druck in den inneren Liquorräumen den systolischen Arteriendruck nicht überschreitet und zum anderen der Querschnitt des Aquäduktes annähernd bekannt ist. Am lebenden Objekt würden jedoch derartige Messungen kaum zu verwerten sein, da bei Eröffnung des Schädels sofort pathologische Verhältnisse geschaffen würden und das geschlossene System in ein vom Atmosphärendruck abhängiges verwandelt werden würde.

Es ergab sich daher für uns die Aufgabe, ein Modell herzustellen, welches erlaubte, die einzelnen intrakraniellen Abschnitte willkürlich zu verändern, und welches dabei die kommunikatorischen Beziehungen der einzelnen Abschnitte erkennen läßt.

Versuchsanordnung.

Das gesamte intrakranielle System besteht aus 3 Massenanteilen: Dem Liquor-, dem Hirn- und dem Gefäßanteil. Von diesen 3 Anteilen stellen die Gefäße den am schnellsten und leichtesten zu variierenden Anteil dar. Liquordruck, Liquorbewegung und Liquorproduktion sind unmittelbare Folgen der Veränderungen im Gefäßanteil des intrakraniellen Systems. Die Gefäße sind eingebettet in die Hirnsubstanz bzw. verlaufen extracerebral, wobei man wieder einen extracerebralen und intracerebralen Abschnitt des gleichen Gefäßes (Brobeil) bzw. Äste und Zweige (Spatz) unterscheiden kann. Von der Hirnsubstanz selbst sind die Gefäße durch bestimmte Sperren (Heldsche Gliakammern, Membrana limitans gliae) getrennt. Innerhalb der inneren liquorführenden Räume verlaufen keine Gefäße, im Bereich des Subarachnoidalraumes sind sie der Oberfläche angelagert oder durchziehen an der Basis eine längere Strecke den liquorführenden Raum.

Alle 3 Anteile können als inkompressibel angesehen werden und sind umgekehrt durch das im Erwachsenenalter undehnbare Widerlager des knöchernen Schädels an einer Ausdehnung gehindert. Es sind nur Ausweichmöglichkeiten vorhanden. Diese liegen für die äußeren liquorführenden Räume günstiger als für die inneren: Während beide Seitenventrikel und der dritte Ventrikel nur über den engen Aquädukt abfließen können, stehen dem Subarachnoidalraum intrakraniell die basalen Schädelöffnungen und spinal die Durafenster des Lumbalsackes als „Windkessel" (Bender, Kehrer u. Knebel) in beschränktem Maße zur Verfügung.

Für unsere Fragestellung erschien es daher angebracht, den am leichtesten und schnellsten zu verändernden Anteil der Versuchsanordnung als Gefäßsystem anzusehen. Wir fertigten daher ein Modell an (s. Zeichnung, Abb. 1).

Es handelt sich um drei ineinandergeschachtelte Glaskugeln *a*, *b* und *c*. Dabei stellt die äußere Kugel (*a*) die Schädelkapsel dar und hat oben (*d*) und unten (*e*) eine Öffnung mit kurzen Stutzen. Innerhalb dieser ersten Kugel befindet sich eine zweite (*b*), die an zwei Stellen (*f* und *g*) kappenartig eröffnet ist. Befestigt ist diese zweite Kugel an dem oberen Stutzen (*d*) der äußeren Kugel (*a*). Innerhalb dieser

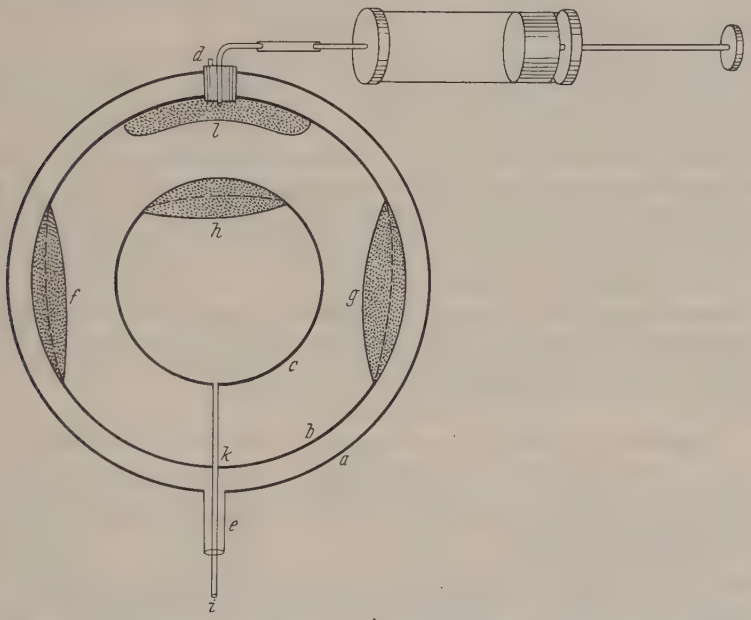


Abb. 1. *a* äußere Kugel = Schädelkapsel. *b* mittlere Kugel (= Hirnoberfläche). *c* innere Kugel = Ventrikelsystem. *d* oberer Stutzen, Verbindung zwischen mittlerer Kugel und Spritze. *e* unterer Stutzen = Cisterna pontis. *f* und *g* kappenartig entfernte und durch Gummi verschlissene Kugelausschnitte der mittleren Kugel. *h* gleicher Ausschnitt der inneren Kugel. *i* dünner Stutzen der inneren Kugel = Aquädukt. *k* Befestigungsstelle der inneren Kugel mittels des angeschmolzenen Stutzens an der mittleren Kugel. *l* Fingerling. Hohlraum zwischen äußerer und mittlerer Kugel = Subarachnoidalraum. Hohlraum zwischen mittlerer und innerer Kugel = Hirn- und Gefäßvolumen. Innere Kugel = Hohlraum der Ventrikel. Über dem Fingerling *l* ist nach Füllung aller Hohlräume mit Wasser eine Veränderung des „Hirn- und Gefäßvolumens" möglich. (Weitere Angaben s. Text.)

zweiten Kugel befindet sich eine dritte (*c*), deren Oberteil (*h*) ebenfalls in Form einer Kappe entfernt ist. Diese dritte Kugel hat einen dünnen Ausflußstutzen (*i*), der am Boden der zweiten Kugel (bei *k*) angeschmolzen ist und von hier aus durch den größeren Stutzen (*e*) der äußeren Kugel (*a*) nach außen führt. Durch den oberen, die zweite Kugel haltenden Stutzen (*d*) führt man einen durchbohrten Gummikorken mit einem Glasrohr und armiert mit einer 50 cm^3-Rekordspritze über einen kurzen Gummischlauch. An dem, den Gummikorken durchziehenden Glasrohr befestigt man einen Fingerling (*l*).

Zum Abdecken der Kugelausschnitte verwendet man am besten dünnen, leicht dehnbaren, aber sehr reißfesten Gummi in Form von Condomen. Diese legen sich der Kugeloberfläche glatt an.

Technisch ist die Herstellung des Modelles etwas schwierig, jedoch gelingt es einem geschickten Bläser ohne weiteres, die Kugeln anzufertigen. Man geht dabei am einfachsten so vor, daß man zuerst die äußere Kugel bläst, eine Kappe derselben

entfernt, dann die nächste Kugel in der ersten bläst und befestigt usw., und schließlich, nach dem Überziehen der Gummihüllen, schmilzt man die anfangs entfernte Kappe wieder an. Dann füllt man von dem unteren Stutzen her das System mit Wasser: Zuerst den äußeren Raum, dann über den oberen Stutzen (*d*) den zweiten und schließlich wieder über den engen unteren Stutzen (*i*) die innere Kugel. Man muß dabei beachten, daß die Gummiteile möglichst nicht unter Spannung stehen, sondern sich etwa der Kontur der Glasteile anpassen.

Man kann mittels dieses Modelles jede zu analysierende Situation verschiedener Drucke in den verschiedenen 3 Anteilen des intrakraniellen Systems erzeugen: Bläst man mittels der luftgefüllten Rekordspritze den am Glasstutzen (*d*) befestigten Fingerling (*l*) auf, so entsteht die Situation einer vermehrten Gefäßfüllung oder einer Hirnvolumenvermehrung. Über die elastischen, gummiüberzogenen Wandteile der inneren Kugel (*c*) und der mittleren Kugel (*b*) pflanzt sich der Druck auf den wassergefüllten Raum zwischen zweiter und äußerer Kugel (= Subarachnoidalraum) sowie auf die innere Kugel (= Ventrikelsystem) fort. Die Folge davon ist ein Abströmen von Wasser aus dem äußeren Stutzen (= Cisterna pontis) sowie aus dem inneren Glasrohr (= Aquädukt).

Setzt man umgekehrt über ein Gummiverbindungsstück eine wassergefüllte Spritze an das den Aquädukt darstellende Glasrohr (*i*) und injiziert unter Druck, so ergeben sich die Verhältnisse eines Okklusivhydrocephalus bzw. einer Hypersekretion im Bereich der liquorführenden inneren Räume.

Ergebnisse am Modell und Vergleich mit klinischen Bildern.

1. Versuch. Darstellung der Verhältnisse eines Okklusivhydrocephalus bzw. einer Hypersekretion im Bereich der inneren, supratentoriellen liquorführenden Räume.

Injektion von Wasser mittels Spritze in das den Aquädukt darstellende Glasrohr (*i*). Es dehnt sich die Gummikappe der inneren Kugel (*c*). Infolge der Inkompressibilität des Wassers in der zweiten Kugel Fortpflanzung des Druckes auf die dehnbaren Anteile dieser Kugel (*b*). Fortsetzung dieses Druckes wiederum auf die äußere Kugel (*a*) und Abstrom von Wasser aus dem unteren Glasstutzen (*e*), der die Cisterna pontis bzw. die basalen Durafenster darstellt. Dieser Abstrom von Wasser hält solange an, bis die Gummikappen der zweiten Kugel (*b*) sich der Wand der dritten, äußeren (*a*) angelegt haben. Der Versuch, Luft auf gleiche Weise einzublasen, ist um so schwieriger, je größer der Wasserdruck in den Kugeln bzw. je enger der Stutzen (*e*) an der äußeren Kugel ist.

Klinisch. Bei Vorliegen eines *Druckhydrocephalus* infolge Okklusion oder Hypersekretion im Bereich der inneren liquorführenden Räume bzw. Kombination von Okklusion mit Hypersekretion, wie sie modellmäßig bei der Meningitis tuberculosa vorliegt (D. MÜLLER), strömt solange Liquor aus den äußeren Liquorräumen ab, bis sich der Hirnmantel der Schädelkonvexität aufgelegt hat. Je höher der Binnendruck und je jünger das Gehirn, um so schneller kommt es zu einer Auswalzung des Parenchyms an der Kalotte. Diese kann so hochgradig sein, daß im Bereich der phylogenetisch jüngsten und empfindlichsten Hirnteile, z. B. am Frontalhirn beim Säugling und Kleinkind, Porusbildungen mit Dehiszenz des Hirngewebes auftreten und damit eine Kommunikation zwischen intrakraniellem Subarachnoidalraum und innerem

supratentoriellen Liquorraum entsteht. Cornelia de Lange hat in solchen Fällen von einer „Selbstheilung" gesprochen, da nunmehr der gestaute Liquor wieder die resorbierende Oberfläche der Konvexität erreiche. Allerdings dürfte unter derart pathologischen Verhältnissen kaum noch eine Resorption eintreten, so daß der Ausdruck „Selbstheilung" zuviel präjudiziert.

Die *chronische Drucksteigerung* führt zu einem langsamen Abbau des Parenchyms, der akute Druckanstieg zu einer „inneren Einklemmung" des Gehirns im Bereich der Incisura tentorii. („Herniation of the brain", Arnaud und Mitarbeiter u. a.). Klinisch findet sich die Symptomatik einer „akuten Hydrocephalie", welche bis zum Vollbild einer „Enthirnungsstarre" ausgeprägt sein kann (D. Müller). Derartige Zustände spielen sicherlich eine weit größere Rolle, als man allgemein anzunehmen geneigt ist, grobe Ursachen, wie Temporalhirntumoren also können völlig fehlen. Dies ist auch dadurch bewiesen, daß solche Bilder ohne jede erkennbare Ursache auch aus der Veterinärmedizin bekannt sind: Pferde bieten häufig das Bild einer „akuten Hydrocephalie" mit per sectionem nachgewiesener Einklemmung im Bereich der Incisura tentorii und dem klinischen Bilde eines sog. „Dummkollers" (Th. Kitt).

Die Durchblutung des Hirnparenchyms bei chronischer Drucksteigerung leidet von dem Augenblicke an, wo der Innendruck den diastolischen Arteriendruck überschreitet. Kompensatorische Blutdrucksteigerungen verhindern eine Zeitlang derartige Schäden. Die Parenchymschädigung ist nach den bekannten Befunden sowohl eine mechanische durch Druck wie auch eine hypoxämische infolge Minderdurchblutung.

Völlig andere Verhältnisse liegen aber bei der sog. *prämaturen Nahtsynostose* vor (Crouzon, Apert, Enslin). Auch dabei spricht man von gesteigertem „Hirndruck" und bezieht sich auf die geläufigen „Impressiones digitatae", Auf den bei solchen Fällen angefertigten Encephalogrammen findet man nie einen Hydrocephalus, sondern ein regelrechtes Ventrikelsystem. Der „Hirndruck" ist in solchen Fällen ein „Wachstumsdruck", wobei die Form der Gyri völlig erhalten bleibt und nicht, wie beim durch Druckhydrocephalie hervorgerufenen gesteigertem Binnendruck, verlorengeht. Nach unseren Erfahrungen widersprechen zum mindesten im Kindesalter ausgeprägte Impressiones digitatae einem gesteigerten Binnendruck infolge Druckhydrocephalie. Infolge des verminderten äußeren Liquorkissens übertragen sich die pulsatorischen Schwankungen der Gefäße vermittels der ihre Form behaltenden Gyri direkt auf den Knochen und es kommt zu Bildern, wie sie am ehesten pulsierenden Aneurysmen in Knochennähe entsprechen. Der echte Druckhydrocephalus ist im Gegenteil nicht durch die Ausbildung definierter Formen gekennzeichnet, sondern gerade durch den Verlust jeder Form. Der Schädel verhält sich wie ein unter Druck stehender, geschlossener Raum und versucht, bei größtem Inhalt kleinste Oberfläche anzunehmen, d. h. Kugelform.

2. Versuch. Darstellung eines „*Liquorunterdruckes*". („Aliquorrhoe" Schaltenbrandt, Wolff.)

Nach Injektion von Luft in den an dem oberen Glasstutzen (*d*) befestigten Fingerling (*l*) strömt Wasser aus dem die Cisterna pontis (*e*) und den Aquädukt (*i*) darstellenden Ansatzstutzen. Verschließt man nach dem Abströmen diese beiden Öffnungen und saugt die in dem Gummifingerling befindliche Luft soweit wie möglich wieder ab, so kommt es zu einem „Unterdruck". Öffnet man jetzt wieder entweder den die Cisterna pontis (*e*) oder den Aquädukt (*i*) darstellenden Stutzen, so strömt Luft entweder in die äußere Kugel (= innerer Subarachnoidalraum) oder in die innere Kugel (= Ventrikelräume). Der Einstrom von Luft hält solange an, bis Druckausgleich erreicht ist. Läßt man nun Luft zuerst in die äußere, den Subarachnoidalraum darstellende Kugel streichen, so füllt sich nach Druckausgleich die innere, das Ventrikelsystem darstellende Kugel nicht mehr. Umgekehrt füllt sich die äußere Kugel nicht, wenn man anfangs Luft in die innere, die Ventrikel darstellende Kugel strömen läßt.

Klinisch. Bei Vorliegen einer „Aliquorrhoe" SCHALTENBRANDT, WOLFF („Liquorhypotonie"), deren Ursache verminderte zirkulierende Blutmenge oder Mißverhältnis zwischen Produktion und Resorption von Liquor sein kann, kommt es nach Suboccipitalpunktion zu einem spontanen Einstreichen von Luft. Da bei leicht nach vorne oder gerade gehaltenem Kopf das Foramen Magendie in Richtung der unter Atmosphärendruck einströmenden Luft liegt, ist es eine immer wieder zu beobachtende Tatsache, daß sich fast regelmäßig nur die Ventrikel spontan bis zum Druckausgleich füllen. Die Patienten geben dabei einen typischen, dumpfen und drückenden Stirnkopfschmerz an (HEUSER und Mitarbeiter). Der Subarachnoidalraum füllt sich nicht oder nur sehr selten. Dies ist nach der Lage der Nadel, nach den Druckverhältnissen und nach der Darstellung am Modell leicht verständlich (s. auch Versuch Nr. 3).

3. Versuch. Darstellung einer Injektion von Flüssigkeit in die Cisterna magna bei ausgeglichenen und veränderten Druckverhältnissen.

Verschließt man das die Cisterna pontis darstellende Abflußrohr (*e*) unten am Modell und versucht jetzt, Wasser mittels einer auf das den Aquädukt darstellende Glasrohr (*i*) gesetzten Spritze zu injizieren, so ist dies unmöglich. Das heißt ein geschlossenes, inkompressibles System kann durch Druckänderungen nicht gestört werden.

Hat man vorher durch Aufblasen des Gummifingerlings (*l*) in der zweiten Kugel (*b*) Wasser abströmen lassen und anschließend die Luft durch Ansaugen wieder verdünnt, so gelingt es leicht, die zum Druckausgleich notwendige Menge zu injizieren.

Klinisch. Ein unter ausgeglichenen Druckverhältnissen stehendes intrakranielles supratentorielles System ist durch cisternale Applikation nicht zu stören. Es muß angenommen werden, daß die an sich mögliche Injektion durch Ausweichen der Flüssigkeit in den dehnbaren spinalen Subarachnoidalraum erfolgt. Die Flüssigkeit selbst muß dem intrakraniellen Subarachnoidalraum entstammen, d. h. Liquor sein oder das injizierte Mittel wird abgedrängt bzw. es findet, wis es klinisch am wahrscheinlichsten ist, eine Mischung statt. Sekundäre Reaktionen, wie sie

Schaltenbrandt beschreibt, müssen reflektorische Gefäßreaktionen darstellen. Sie besagen über den intrakraniellen Druck nichts, zumal sie lumbal gemessen worden sind. Liegt jedoch ein „Liquorunterdruck" vor, so gelingt es leicht, Flüssigkeit zu injizieren, die wirklich in das System gelangt und nicht ausweicht. Vermutet man daher klinisch das Vorliegen einer Aliquorrhoe, so ist es zweckmäßig, sofort eine gefüllte Spritze cisternal anzusetzen, als erst spontan bis zum Druckausgleich Luft einströmen zu lassen. Ist erst ein solcher erfolgt, so kann bei der empfohlenen nachfolgenden Injektion von Kochsalz- oder Ringerlösung nicht mehr von einer „Auffüllung des Ventrikelsystems" die Rede sein. Die Förderung der Sekretion des Liquors ist dann ein reflektorischer Vorgang und es ist zu fragen, ob nicht als Sekretionsreiz bereits die eingeströmte Luft ausreicht.

4. Versuch. Darstellung der Vorgänge bei der Encephalographie mittels lumbaler oder suboccipitaler Injektion von Luft.

a) Die Methode von Schaltenbrandt mittels passivem Einströmenlassen der Luft.

Versucht man am Modell nach Verschluß der die Cisterna pontis darstellenden Abflußmöglichkeit (*e*) mittels einer an dem Aquädukt darstellenden Stutzen (*i*) aufgesetzten Spritze Wasser aus dem System zu entfernen, so gelingt dies nicht. Es ist erst möglich, wenn man durch den oberen Stutzen (*d*) Luft in den Fingerling (*l*) eintreten läßt. Erreicht man dabei nach einer begrenzten Füllung des Fingerlings und Verschluß des Stutzens (*d*) durch weiteres Absaugen am Stutzen (*i*) einen Unterdruck, so strömt nach Absetzen der Spritze am Stutzen (*i*) „spontan" Luft in den „Ventrikel" (Kugel *c*) ein, bis Druckausgleich erfolgt ist. Dabei kommt es zu einem Abströmen von Wasser nach Druckausgleich nur so lange, bis sich Flüssigkeitssäule und eingeströmte Luft im Gleichgewicht befinden, d. h. es strömt mehr Wasser aus, als Rauminhalte Luft injiziert werden.

Verschließt man umgekehrt den, den Aquädukt darstellenden Stutzen (*i*) und saugt unter gleichen Bedingungen aus dem die Cisterna pontis darstellenden Rohr (*e*) Wasser ab, so ergeben sich die gleichen Verhältnisse, nur füllt sich jetzt isoliert der „Subarachnoidalraum".

Klinisch. Da bei völlig konstanten intrakraniellen Verhältnissen etwa im Sinne der Monroe-Kellie-Doktrin passiv kein Absaugen von Liquor möglich wäre, muß bei der Tatsache, daß dies doch geschieht, ein Anteil in seinem Volumen variabel sein. Hierbei kann es sich im Hinblick auf die Schnelligkeit dieser Variabilität nur um den Anteil der Blutgefäße handeln. Bredemann nimmt an, daß diese Änderung der Gefäßweite eine Liquormenge von etwa 40 cm^3 kompensieren könne, da cisternal eine solche ohne Einströmen von Luft entnommen werden kann. Ströme nun passiv Luft ein, so nähmen die Gefäße wieder ihre normale Weite an. Der weitere Vorgang ist nun der gleiche wie am Modell: Nach Einstreichen der Luft kommt es zu einem raschen Nachströmen des Liquors, bis sich Schwerkraft und negativer Druck im Ventrikel das Gleichgewicht halten. Dann kann erneut Liquor abgesaugt werden, wobei sich

nunmehr der Gefäßanteil und der aktiv weiter verdünnten Luft in der Kompensation der entnommenen Liquormenge vereinen und überlagern.

b) Die Methode von LINDGREN mittels lumbaler Injektion von Luft unter Überdruck.

Versucht man am Modell nach Verschluß der Cisterna pontis (*e*) unter Überdruck Luft durch den Aquädukt (*i*) zu drücken, so gelingt dies in keinem Falle. Umgekehrt gelingt es ebensowenig, Luft über die Cisterna pontis (*e*) einzublasen, wenn der Aquädukt (*i*) verschlossen wird.

Klinisch. Injiziert man am sitzenden Menschen nach Lumbalpunktion ohne vorherige Entnahme von Liquor Luft, so steigt diese nach kranial auf und stellt zuerst die Räume der hinteren Schädelgrube dar. Diese Methode wurde von LINDGREN im wesentlichen zur Darstellung von Tumoren dieser Region verwandt. Auf die speziellen Einstellungen brauchen wir hier nicht einzugehen. Saugt man dann Liquor ab, so strömt Luft weiter in den Ventrikel ein und es erfolgt nun praktisch die Füllung nach dem gleichen Modus wie bei der Methode SCHALTENBRANDT. D. h. bei der Methode LINDGREN kommt es lediglich darauf an, zuerst Luft unter Überdruck zu injizieren und keinen Liquor zu entnehmen, für den weiteren Verlauf der Encephalographie gelten dann ganz andere Bedingungen.

Aus dieser Beobachtung kann zweierlei geschlossen werden: a) Der infratentorielle Raum und der spinale Subarachnoidalraum stehen unter ganz anderen Druckverhältnissen als der supratentorielle. Wäre dies nicht der Fall, so müßte die Luft ohne Halt vor dem Aquädukt in die Ventrikel strömen. Da dies nicht der Fall ist, muß die entscheidende Stelle für den Überstrom der Luft vom vierten in den dritten Ventrikel der Aquädukt und zwar dessen Ausgang zum vierten Ventrikel sein. LINDGREN selbst widerspricht sich merkwürdigerweise in seiner Arbeit, wenn er zuerst sagt: „We agree with ROBERTSON in his statment that the factor responsible for the filling of the ventricular system is simply the tendency of the air, to *rise vertically in liquids*" (p. 166). Bei der Besprechung des Füllungsmodus sagt er aber weiter: „If, however, the rate of injection is too rapid to allow the air enter the fourth ventricle, some of the air has to escape in another direction. It then depend on the shapes of the posterior fossa and on the head posture whether the air will amount dorsally around the cerebellum or ventral to the pons." Und an anderer Stelle: „When the air is slowly injected not faster than it can pass through the foramen of *Magendie*, there will be no air on the convexity".

Stiege Luft im Bereich des Schädels wirklich „einfach nur nach oben", so müßte der Injektionsdruck gänzlich gleichgültig sein. Es kommt offenbar aber darauf an, langsam zu injizieren, erst dann gelingt es, die Sperre am Foramen Magendie zu überwinden. LINDGREEN sagt

damit indirekt genau das gleiche, was wir an Hand unseres Modelles bereits betonten: Ein inkompressibles System kann durch Druck nicht weiter aufgefüllt werden, sondern es muß ein Austausch stattfinden. Dieser Austausch ist sowohl lumbal wie im Bereich der hinteren Schädelgrube offenbar infolge der Dehnbarkeit des Systems möglich, für die supratentoriellen Bezirke aber nicht. Es muß für diese Räume ein ganz anderer Füllungsmodus angenommen werden, wobei es im wesentlichen auf die Initialfüllung ankommt, d. h. *auf die grundsätzliche Änderung der physikalischen Verhältnisse*. Wir kommen darauf in der Diskussion noch zurück.

b) Die Menge der injizierten Luft ist für die Füllung nicht so entscheidend, wie Füllungsart und Kopfhaltung. Auch darauf kommen wir unten zurück.

Nach dieser Darstellung einiger Situationen der intrakraniellen Räume an Hand des Modelles und besonders nach der Erläuterung der beiden grundsätzlichen Möglichkeiten der encephalographischen Technik kommen wir zur

Diskussion.

unserer Überlegungen. Hierzu sollen besonders klinische Beobachtungen der Variabilität der Füllung, die sog. „Fehlfüllung" der Ventrikel und die Möglichkeit ihrer Vermeidung besprochen werden. Das Symptom der „Fehlfüllung" kann dabei als ein Schulbeispiel verwendet werden und soll daher ausführlich diskutiert werden.

Die wenigen Arbeiten, in der europäischen Literatur, die sich mit den physikalischen Grundlagen der Encephalographie beschäftigen, tun dies unter dem Gesichtspunkt des oben erwähnten Symptoms der „Fehlfüllung" (Kehrer, Hermanns, Engelhardt, Bredemann, Ederle). Aus der amerikanischen Literatur ist die Arbeit von Robertson bekannt, auf die sich auch Lindgren bezieht. Robertson fertigte ebenfalls ein Glasmodell an und kam zu dem Ergebnis, daß er Luft nur einblasen konnte, wenn er einen Teil der starren Glaswände seines Ventrikelmodelles durch einen dehnbaren Anteil ersetzte. Dies ist nach den physikalischen Gesetzen durchaus einleuchtend und wird durch unser erweitertes Modell, welches auch die kinetischen Verhältnisse zu übersehen gestattet, erneut bestätigt.

Die „Fehlfüllung" der Ventrikel erfordert soviel Beachtung, weil es sich bei der Encephalographie um einen meist nur einmalig durchzuführenden Eingriff handelt, der nicht ohne weiteres wie eine Blutentnahme wiederholt werden kann. Da er außerdem nur bei strenger Indikation angewandt wird und daher einen entscheidenden Anteil zur Klärung oder Festigung einer Diagnose beitragen soll, ist es enttäuschend, wenn eine Beurteilung schließlich nicht möglich ist. Hinzu kommt, daß für die Klinik bei „Fehlfüllung" noch die Frage eines organischen Verschlusses aufgeworfen wird und daher neue differentialdiagnostische Überlegungen nötig werden, die in den meisten Fällen kein eindeutiges Ergebnis bringen. Es ist daher naheliegend, sich mit der „Fehlfüllung" eingehend zu beschäftigen und ihre, wenn möglich, vermeidbaren Ursachen zu klären.

Flügel gibt an, daß sich bei 1500 Fällen der Leipziger Klinik alle Ventrikel in 2% der Fälle nicht füllten, ohne daß eine erkennbare organische Ursache vor-

gelegen habe. In 1% der Fälle kam es ebenfalls ohne erkennbare Ursache zur Darstellung nur des einen Seitenventrikels. Foerster schließt aus solchen Fällen, daß eine „Atresie" des einen Ventrikels vorgelegen habe, allerdings fehlen autoptische Befunde und nach unseren heutigen Kenntnissen dürfte es sich bei solchen Bildern um nur einseitige Füllungen handeln. Herttrich gibt an, daß sich 3,2% seiner Encephalographien nicht gefüllt hätten, Tönnis findet einen Wert von 3,1% und vermutet, daß die geringere Häufigkeit von Nichtfüllung bei posttraumatischen Folgezuständen durch das nicht seltene Vorkommen von Ventrikelerweiterungen bedingt sei. Warum aber die Hydrocephalusformen sich leichter füllen, wird nicht diskutiert. Die einfache Erklärung, daß die Räume weiter seien, kann nicht befriedigen. Wolf u. Brinkmann finden einen Wert von 8,1% Fehlfüllungen und Schiersmann gibt 5% an. Vesterdal findet bei 214 encephalographierten Kindern in 6 Fällen keine Ventrikelfüllung, ein Wert, der dem von Tönnis u. Herttrich gleichkommt. Dabei muß man allerdings berücksichtigen, daß es sich um Kinder gehandelt hat. Vesterdal meint die Ursache der „Fehlfüllungen" „. . was probably due to technical errors". — Einen ganz ausgefallenen Wert bringt Magnusson: Von 178 Encephalographien füllte er 80 lumbal mit nur 2 „Fehlfüllungen" der Ventrikel und 96 suboccipital mit 22 (!!) „Fehlfüllungen". Da er die besondere Gefährlichkeit der suboccipitalen Encephalographie betont, möchte man annehmen, daß bei vorsichtiger Punktion in vielen Fällen wohl nur der Subduralraum punktiert worden ist. — Göllnitz gibt bei 300 Encephalogrammen 23mal keine Ventrikelfüllung an. Dieser Autor schreibt allerdings, daß „grundsätzlich alle Encephalogramme entsprechend der von Becker u. Radtke beschriebenen Methode einer gezielten und steuerbaren Luftfüllung ausgeführt" wurden. Die Abbildungen zeigen jedoch sowohl Ventrikel- wie auch Subarachnoidalfüllung der Konvexität, so daß die weitere Angabe, daß sich „dementsprechend die Luftinsufflation je nach der Größe des Ventrikelsystems richtet und im Kindesalter zwischen 30 und 50 cm^3 wechselt", zur Diskussion nicht verwertet werden kann. Vom gleichen Autor werden erst zweimalige Nicht- oder Fehlfüllungen als pathologisch angesehen, und er sieht „arachnoidale Ventilverschlüsse oder partielle Zisternenverquellung" als Ursache an (S. 30).

H. E. Kehrer hat sich 1950 eingehend mit der Möglichkeit eines technischen Fehlers bei der cisternalen Encephalographie als Ursache der „Fehlfüllung" beschäftigt und kam anfangs zu dem Schluß, daß als entscheidender Grund wahrscheinlich eine Art Ventilmechanismus in Frage käme, so daß bei flachem Einstich in die Cisterna magna die Arachnoidea über die Nadelspitze hin- und herwandere. Dadurch wäre es erklärlich, daß zwar Liquor abgesaugt, aber beim Einblasen der Luft diese nicht in die Cisterne gelange. Den gleichen Schluß hatte schon 1951 Pendergrass gezogen, als er bei der Häufigkeit von Luft im Subduralraum bei gleichzeitiger „Fehlfüllung" der Ventrikel annahm „that although the tip of the needle is in the subarachnoid space and permits the withdrawal of cerebrospinal fluid, the base of the needle tip is in the subdural space, permitting the injection of air into the subdural and subarachnoid space simultaneously". Gleichzeitig nahm er an, daß infolge der Subduralfüllung die Ventrikel „kollabierter" und so sich nicht füllen konnten. Auch hier finden wir wieder die merkwürdige Vorstellung wie bei Lindgren, daß Luft zwar „einfach nach oben" steige, in einen entspannten („kollabierten") Ventrikel aber nicht eindringen soll.

H. E. Kehrer mußte jedoch nach dem Studium der Arbeit von Bredemann zugeben, daß ein Teil der „Fehlfüllungen" wahrscheinlich durch mangelhafte „Gefäßtonisierung" zustande komme, und er verwendete daher zur „Tonisierung" ein den Blutdruck erhöhendes Kreislaufmittel und sah damit bessere Füllung als ohne die Anwendung dieses Medikamentes. Da aber eine SEE-Applikation vorher-

ging und in der Arbeit keine Kurven über Wirkungsdauer der einzelnen SEE-Komponenten sowie über den Zeitpunkt der Injektion des gefäßtonisierenden Mittels vorliegen, ist eine kritische Beurteilung nicht möglich.

Für unsere Fragestellung kommt der Arbeit von Bredemann insofern eine größere Bedeutung zu, als er als ersten unseres Wissens auf bestimmte physikalische Beziehungen der einzelnen intrakraniellen Volumina bei der Encephalographie hingewiesen und eine Betrachtung der kinetischen Vorgänge angebahnt hat. Er schließt folgend: Da es sich bei dem System Liquor + Gehirn um ein geschlossenes physikalisches System handelt, kann man nicht einfach Liquor entnehmen, sondern jede entnommene Liquormenge muß durch ein anderes Volumen ersetzt werden. Da es der Erfahrung nach bei der Encephalographie möglich ist, cisternal etwa 40 cm³ Liquor ohne Zuführung von Luft zu entnehmen, ist dies ein Wert, der kompensiert werden kann. Dies geschieht nach Bredemann durch Gefäßerweiterung. Der Vorgang der Encephalographie stellt sich nach ihm dann so dar: Entnahme von Liquor, Erweiterung der intrakraniellen Gefäße, Verkleinerung des Ventrikelsystems, Einströmen von Luft, Erweiterung der Ventrikel, Verengerung der Gefäße. Er schließt dann allerdings sprunghaft, daß Angst vor dem Eingriff die Tonisierung der Gefäße verhindere und dadurch die „Fehlfüllung" der Ventrikel bedingt sei. Er unterstützt mit dieser Ansicht die Hypothese Herrmanns. Dieser machte ganz allgemein „psychische Traumen" für die Fehlfüllungen verantwortlich. Bredemann u. Herrmanns nähern sich dabei sehr den Ansichten von Sepp, der bei negativen psychischen Eindrücken (Weinen) Minderdurchblutung und bei positiven (Lachen) Mehrdurchblutung des Gehirns angenommen hatte. Nach dieser Theorie müßte man offenbar die Patienten vor der Encephalographie euphorisieren, um gute Bilder zu erhalten. R. A. Pfeiffer nennt diese Einfälle „ganz toll".

Sowohl in der Arbeit von Bredemann wie auch in der von H. E. Kehrer bleibt es unklar, was die Verfasser unter „Tonisierung" der Gefäße verstehen: Ob sie die Reagibilität, d. h. die schnellere oder bessere Umwandlung der pulsatorischen Energie von Druckschwankung zu Volumschwankung oder gerade umgekehrt die Engerstellung der Gefäße, d. h. die Verringerung der Volumschwankungen meinen. Für die Theorie von Bredemann käme lediglich die Volumschwankung als förderndes Mittel der Füllung in Betracht. Da aber bekannt und inzwischen experimentell bewiesen ist (Duesberg u. Schroeder), daß Insulte sowohl einen sympathikotonen spastischen Minderdurchblutungskollaps wie auch einen vagotonen Entspannungskollaps machen können, bleibt die Ansicht von Bredemann eine Hypothese im Hinblick auf die auslösende Ursache.

An Hand unseres Modelles sowie an Hand der klinischen Beobachtungen ist es jedoch möglich, eine befriedigende Erklärung für die Ursache der „Fehlfüllungen" zu geben.

Wie in Versuch Nr. 4 dargelegt worden ist, kann aus einem geschlossenen, mit (inkompressibler) Flüssigkeit gefüllten System keine Flüssigkeit entnommen werden, wenn nicht eine *Kompensation durch ein anderes Volumen* erfolgt. Diese Kompensation ist bei der Schnelligkeit des Eingriffes und der Druck- und Volumänderung nur möglich über den einzigen rasch zu variierenden intrakraniellen Systemanteil der Gefäße. Erfolgen kann die Kompensation einmal über die *Weiterstellung der Arterien* bei gleichzeitig notwendiger Verminderung der pulsatorischen Schwankungen und zum anderen durch *Weiterstellung der dünnwandigen Venen.* Auf diese Weise kann etwa 40—50 cm³ Liquor

kompensiert werden. Beim Kinde, besonders im Säuglingsalter, kann eine noch größere Menge entnommen werden, da die *Fontanellen einsinken* können und ebenso die fibrösen Nähte eine *Änderung der ganzen Schädelkapazität* gestatten. Die Beobachtungen gerade im Säuglingsalter liefern auch den entscheidenden Beitrag zur Frage der kompensatorischen Volumenvermehrung durch vermehrte Gefäßfüllung: Entnimmt man nämlich cisternal Liquor und tastet gleichzeitig die Fontanelle, so bemerkt man, daß diese anfangs rapide einsinkt. Läßt man jetzt nicht sofort passiv Luft einströmen, sondern wartet einige Augenblicke, so hebt sich die eingesunkene Fontanelle wieder, wenn auch die Ausgangslage natürlich nicht wieder erreicht wird. Es bedeutet dies, daß in der Tat eine vermehrte Gefäßfüllung die entnommene Liquormenge kompensiert, da eine echte Sekretion, d. h. Neubildung von Liquor in diesen wenigen Augenblicken nicht anzunehmen ist.

Läßt man jetzt weiter Luft einströmen, so verringern sich die pulsatorischen Schwankungen und die Fontanelle hebt sich völlig wieder. Damit ist der Mechanismus der Füllung klar.

Es gibt *in der Installationstechnik* einen *ähnlichen Vorgang:* Beim WC steht im S-Trap Wasser und dichtet diesen gegen ein fallendes Rohr ab. Strömt jetzt bei Spülung Wasser von oben nach, so entsteht nach Aufhören des Wasserstoßes zwischen S-Trap und fallender Wassersäule ein luftverdünnter Raum. Verläßt das Wasser nun das Rohr, so schlägt entsprechend Luft bis zum Druckausgleich zurück. Für den Vorgang der Encephalographie bedeutet dies: Es wird aktiv Liquor durch das fallende Rohr des Aquäduktes abgesaugt und gleichzeitig der Ventrikel unter Unterdruck gesetzt. Gibt man jetzt den Eingang für die Luft frei, so schlägt sie bis in den Ventrikel zurück.

Damit ist aber das bislang geschlossene physikalische System in ein vom Atmosphärendruck abhängiges umgewandelt worden und der nun folgende Füllungsmodus ist ein gänzlich anderer: Beim zweiten Absaugen schafft man im Ventrikel einen luftverdünnten Raum und entsprechend wird der Gefäßanteil zur Kompensation der entnommenen Liquormenge geringer. Nunmehr ergeben sich zwei Möglichkeiten: Entweder man kann aktiv absaugen und die Luft passiv einströmen lassen oder man injiziert aktiv und läßt den Liquor passiv abströmen. Da das System nicht mehr geschlossen ist, gilt jetzt auch die Ansicht von Lindgren, daß die „Luft einfach nach oben steigt", die Folge ist ein rasches Abströmen von Liquor.

Wendet man diese Vorstellung auf die Methode von Lindgren an, so ergibt sich eine zwanglose Erklärung dafür, daß die Luft anfangs vor dem Aquädukt verhält bzw. bei brüsker Injektion den infratentoriellen Raum ausfüllt und überhaupt nicht in den Ventrikel gelangt. Der infratentorielle Raum ist dehnbar und daher kann die Luft in beschränktem Maße bis zum Aquädukt aufsteigen, und ein Teil des Liquors strömt nach caudal ab. Man wendet also für diesen Raum die gleiche Technik an, die jede Schwester auf der Station benutzt, wenn sie eine Penicillinflasche

mit Gummikappe vermittels einer Spritze unter Überdruck setzt, um das Medikament besser absaugen zu können. Umgekehrt würde es keiner Schwester einfallen, zu behaupten, daß in einer vollgefüllten Flasche, die keine Luft enthält, Luft einfach nach oben stiege, wenn man durch die Gummikappe einsticht. Die 2. Phase, die Füllung der Ventrikel, erfolgt nun ganz anders: Es muß die erste Portion Luft aktiv in den supratentoriellen Raum angesaugt werden, bevor im weiteren Verlauf die Luft spontan aufsteigen kann. Dies ist auf zweierlei Weise möglich: Entweder man entnimmt jetzt Liquor caudal und vergrößert die pulsatorischen Schwankungen im supratentoriellen Raum. Die Gefäße können zwar schon auf den Injektionsreiz hin reagieren, besser jedoch erreicht man die Weiterstellung der Gefäße durch Abflußbehinderung im Bereich der extrakraniellen Venen, da es ja auf die einmalige größere Drucksteigerung ankommt, d. h. man führt einen sog. „Queckenstedt"-Versuch aus und fordert den Patienten auf, intermittierend zu pressen oder macht eine Bauchpresse („umgekehrter Queckenstedt"), schließlich kann man nach Naffziger auch eine Blutdruckmanschette vorsichtig um den Hals legen und aufblasen. Die einfachste Methode ist jedoch die Vorwärtsneigung des Kopfes. Dabei kann man sich leicht am Druckanstieg in der Cisterne und an dem schnellen Abtropfen des Liquors überzeugen, daß der intrakranielle Druck tatsächlich angestiegen ist. In der Pädiatrie hat man häufig den Vorteil des rhythmischen Schreiens der Kinder. Man muß nur acht geben, daß im Augenblick des Schreies abgesaugt und in der Pause Luft injiziert wird.

Es ist interessant, daß trotz der Unklarheiten über die physikalischen Bedingungen der Füllung diese Methoden durchaus angewandt worden sind: Becker u. Radtke ebenso wie Lindgren haben angegeben, daß man die Ventrikel am besten füllen könne, wenn man den Kopf nach vorne beugen läßt. Sie erklären dies damit, daß dann das Foramen *Magendie* in Richtung der aufsteigenden Luft liege. Mit dieser Erklärung ist aber immer noch nicht gesagt, warum man einen Patienten ebensogut in Seitenlage füllen kann, wobei also sich nur der höher gelegene Subarachnoidalraum sich füllen dürfte, wenn die Theorie richtig wäre, daß „Luft einfach nach oben steigt". So richtig diese Ansicht ist bei offenen, d. h. vom Atmosphärendruck abhängigen Systemen, so unbrauchbar ist sie bei davon unabhängigen, d. h. geschlossenen wie im Falle des intrakraniellen Raumes.

Bei beiden angegebenen Methoden handelt es sich einfach um die Tatsache, daß bei Vorwärtsbeugung des Kopfes ein erheblicher Druckanstieg mit Volumvermehrung im Gefäßanteil des supratentoriellen Raumes erfolgt und damit die Voraussetzungen für den aktiven Saugmechanismus der Ventrikel gegeben sind.

Es ist nun weiterhin ein leichtes, die Fehlfüllung der Ventrikel zu erklären: Tritt aus irgendeiner Ursache die erste Portion Luft nicht über den Aquädukt in die Ventrikel ein, sondern über die Cisterna pontis in die Basiscisternen und damit in den intrakraniellen Subarachnoidalraum, so kann im weiteren ein Saugmechanismus der Ventrikel nicht mehr erreicht werden, da jetzt jede Druckerhöhung im supratentoriellen Raum

und damit jede Volumvermehrung sich in Richtung des geringsten Widerstandes, d. h. in den luftgefüllten Subarachnoidalraum fortsetzt. Dieser strömt nun ab und nimmt die einfließende Luft auf, die Ventrikel füllen sich nicht mehr. Klinisch drückt sich dies in der bekannten Tatsache aus, daß bei „Fehlfüllung" sog. „Nachpunktionen" meistens ganz erfolglos sind: Es ist kein Liquor mehr zu gewinnen und die Ventrikel füllen sich nicht mehr. Dies wäre ganz unverständlich, wenn man von der Tatsache ausginge, daß „Luft einfach nach oben steige", dann müßten sich die Ventrikel nachfüllen lassen. Die Ventrikel verhalten sich in diesem Falle wie eine umgedrehte, volle und durch Korken verschlossene Flasche, die man mittels einer Nadel ansticht: Es strömt kein Wasser aus, und es tritt keine Luft ein. In allen diesen Fällen erlauben nicht einmal mehrmalige „Fehlfüllungen" einen Schluß auf einen pathologischen Zustand in Form von „Verschluß" oder „partieller Cisternenverquellung", da man immer nachweisen kann, daß eine Subarachnoidalfüllung vorliegt. Handelte es sich um einen Verschluß, so entsteht ein Druckhydrocephalus und bei einem Druckhydrocephalus sind gerade die Subarachnoidalräume nicht gefüllt. Im Gegenteil füllen sich gerade die Ventrikel bei einem Druckhydrocephalus *leichter* als gewöhnlich, da keine oder nur geringe Mengen Luft in den fast liquorfreien und engen Subarachnoidalraum eintreten kann. Das beste Beispiel bietet aber die Meningitis tuberculosa: Bei ihr besteht ein externer Cisternenblock infolge Verlegung der basalen Cisternen durch das spezifische Exsudat. Die Folge davon ist ein Druckhydrocephalus und die Unmöglichkeit, den Subarachnoidalraum der Konvexität zu füllen. Es gelingt aber in jedem Falle, die Ventrikel über die Cisterna magna darzustellen und zwar sehr leicht und sehr ausgiebig (D. MÜLLER). Der aktive Saugmechanismus wirkt sich hier stets aus, da die Luft keinen anderen Weg nehmen kann.

Vermeidet man umgekehrt jede supratentorielle Drucksteigerung durch Rückwärtsbeugung des Kopfes bei der normalen Encephalographie, so kann man isolierte Füllungen des Subarachnoidalraumes der Konvexität gewinnen, wie BECKER u. RADTKE nachgewiesen haben. Auch dies wäre unverständlich, wenn Luft einfach nach oben stiege. Klinisch ist die Tatsache bekannt, daß bei rückwärts geneigtem Kopf der Druck in der Cisterna magna ganz niedrig ist.

Im Gegensatz zu anderen Autoren bringt JANTZ die Ansicht, daß bei der lumbalen Methode Sperren innerhalb der Liquorräume schlechter zu erkennen wären als bei der suboccipitalen Füllung. Er gibt weiter an, daß bei der Darstellung nur der Hirnventrikel die suboccipitale und bei der Darstellung der äußeren Liquorräume die lumbale Encephalographie besser wäre. Genauere Hinweise fehlen.

Nach den vorgelegten Befunden und Versuchen am Modell erscheint es notwendig, die allzu einfache Vorstellung über die Kinetik des Liquor- und Gefäßanteiles der intrakraniellen Räume zu verlassen. Es ist unmöglich, an der Vorstellung festzuhalten, daß in einem vom Atmosphärendruck unabhängigen geschlossenen physikalischen System „Luft einfach nach oben steigt". Es ist ebensowenig möglich, an der Ansicht festzu-

halten, daß die „liquorführenden Räume" ein einheitliches System darstellen, in welchem überall die gleichen Gesetze gelten. Es ist notwendig, die einzelnen Abschnitte gesondert zu betrachten, wobei dem Aquädukt als der entscheidenden Verbindungsstelle zwischen supratentoriellem und infratentoriellem Raum sowie zu den Subarachnoidalräumen besondere Beachtung zu schenken ist. Unsere Modellversuche sollten besonders die Wichtigkeit des supratentoriellen inneren Liquorraumes im Rahmen der Encephalographie klären und betonen.

Zusammenfassung.

1. Es wird darauf hingewiesen, daß der übergroßen Zahl klinischer Arbeiten über die Encephalographie nur eine kleine Zahl solcher über die physikalischen Grundlagen zur Seite steht. Die einfache Ansicht, daß Luft in einem flüssigkeitsgefüllten Raum nach oben steige, steht in krassem Widerspruch einmal zur komplizierten Anatomie der Liquorräume und zum anderen zu der Tatsache, daß es sich im Falle des Liquorsystems um ein vom Atmosphärendruck unabhängiges, geschlossenes physikalisches System handelt.

2. Es wird versucht, an Hand eines Glasmodelles die kinetischen Beziehungen der einzelnen intrakraniellen Anteile zueinander zu zeigen. Dabei wird festgestellt, daß rasche Volumänderungen intrakraniell nur über das Gefäßsystem kompensiert werden können. Verschiedene Situationen der Störung der intrakraniellen Verhältnisse werden erläutert und im wesentlichen auf die verschiedenen Methoden der Encephalographie Bezug genommen.

3. Es wird versucht, an Hand des klinischen Symptoms der „Fehlfüllung" der Ventrikel, die Richtigkeit der am Modell gewonnenen Ansichten zu beweisen und kritisch zu den Anschauungen verschiedener Autoren Stellung zu nehmen. Es wird geschlossen, daß der Füllungsmodus der Ventrikel der eines aktiven Ansaugens der Luft ist und nicht der eines passiven Hochsteigens. Die Fehlfüllungen erklären sich danach so, daß die ersten Portionen Luft in den Subarachnoidalraum gelangen und der Saugmechanismus der Ventrikel ausbleibt. Klinisch kann der Saugmechanismus durch artefizielle Erhöhung des intrakraniellen Druckes, d. h. durch vermehrte Gefäßfüllung erreicht werden. Es wird weiterhin darauf hingewiesen, daß in keinem Falle auch aus mehrfacher „Fehlfüllung" der Ventrikel geschlossen werden kann, daß ein organischer Verschluß vorliege. Im Falle eines organischen Aquäduktverschlusses muß es stets zu einem Druckhydrocephalus und damit ebenfalls zu einer „Fehlfüllung" der Subarachnoidalräume kommen. Bei der sog. „Fehlfüllung" der Ventrikel handelt es sich aber gerade um die Erscheinung, daß die inneren Liquorräume nicht gefüllt, die äußeren jedoch gut dargestellt sind.

Anmerkung bei der Korrektur. Neuerdings haben D. FOTOPULOS und R. HEIDRICH („Bemerkungen zur Diagnostik der Carotisthrombose intra vitam", Psychiatr., Neurol. u. Med. Psychol. **6**, 231—237, 1954) im gleichen Sinne festgestellt, daß sich bei Fortfall der Pulsationen durch Carotisthrombose der Ventrikel der betroffenen Hemisphäre nicht füllte „vielleicht infolge fehlender Saugwirkung der schwer veränderten Gefäße".

Literatur.

BECKER, H., u. F. RADTKE: Eine Methode zur willkürlich steuerbaren Luftfüllung der Ventrikel bzw. peripheren Liquorräume. Nervenarzt **20**, 442 (1949). — BENDER, FR., H. KEHRER u. R. KNEBEL: Über die Wanddehnbarkeit des cerebrospinalen Liquorsystems. Z. exper. Med. **117**, 312 (1951). — Über das Verhalten des Liquordruckes bei psychischen Vorgängen. Z. exper. Med. **117**, 349 (1951). — BINGEL, A.: Encephalographie, eine Methode zur röntgenologischen Darstellung des Gehirns. Fortschr. Röntgenstr. **28**, 205 (1921). — BREDEMANN, W.: Über die Ursache der mangelhaften Ventrikelfüllung bei der Encephalographie. Psychiatr., Neurol. u. med. Psychol. **2**, 263 (1950). — BROBEIL, A.: Beitrag zur Genese des apoplektischen Insultes. Nervenarzt **25**, 154 (1954). — DANDY, W. E.: Ventriculography following the injection of air into the cerebral ventricles. Ann. Surg. **68**, 5 (1918). — Roentgenography of the brain after injection of air into the spinal canal. Ann. Surg. **70**, 397 (1919). — DUESBERG, R., u. W. SCHROEDER: Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände. Leipzig 1944. — EDERLE, W.: Zur Bewertung des nicht gefüllten Encephalogramms. Nervenarzt **17**, 129 (1944). — ENGELHARDT, H.: Die Ursachen der fehlenden Ventrikelfüllung im Encephalogramm. Nervenarzt **13**, 490 (1940). — FLÜGEL, F. E.: Grenzen und Anzeige der Encephalographie. Fortschr. Röntgenstr. **52**, 349 (1935). — FOERSTER, O.: Encephalographische Erfahrungen. Z. Neurol. u. Psychiatr. **94**, 530—531 (1925). — GÖLLNITZ, G.: Die Bedeutung der frühkindlichen Hirnschädigung für die Kinderpsychiatrie. Leipzig: Thieme 1954. — HERRMANNS, O.: Diss. Münster/Westf. 1948; zit. n. H. E. KEHRER. Nervenarzt **23**, 222 (1952). — HERTTRICH, P.: Veränderungen an den inneren und äußeren Liquorräumen bei gedeckten Hirnverletzungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167**, 253 (1952). — HEUSER, G., A. SCHRADER u. H. WEISE: Beitrag zur encephalographischen Darstellung der Liquorräume im Bereich der hinteren Schädelgrube. Fortschr. Röntgenstr. **77**, 173 (1952). — JANTZ, H.: Die Röntgendiagnostik der Hirn- und Rückenmarksräume. Hdb. Inn. Med. Band V/1 Neurologie, 1085—1154. Berlin: Springer 1953. — KEHRER, H. E.: Zur Frage der Ursachen des Ausbleibens der Ventrikelfüllung bei der Encephalographie. Nervenarzt **21**, 163 (1950). — Beeinflussung der Nebenerscheinungen und Verminderung der Fehlfüllung bei der Pneumencephalographie durch „Kreislauftonisierung". Nervenarzt **23**, 222 (1952). — KITT, TH.: Pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. II, 668—670. Stuttgart: Enke 1911. — LINDGREN, E.: Some aspects on the technique of encephalography. Acta radiol. (Stockh.) **31**, 161 (1949). — Encephalographie bei cerebraler Atrophie. Acta radiol. (Stockh.) **35**, 277 (1951). — MAGNUSSEN, G.: Lumbal of suboccipital encephalografi. En sammenlignende undersognese. Ugeskr. Laeg. **112**, 1761 (1950). — MEUMANN, E.: Ist das Fehlen der Ventrikelfüllung auf dem Encephalogramm stets als Ausdruck krankhafter Verhältnisse zu werten? Klin. Wschr. **1930**, I, 782. — MÜLLER, D.: Über verschiedene Formen der sog. Meningitis tuberculosa, ihre Diagnose und Prognose durch das Encephalogramm. Dtsch. Z. Nervenheilk. **170**, 1 (1953). — Über das Bild der Enthirnungsstarre bei der Meningitis tuberculosa, seine anatomischen Grundlagen und seine Diagnose durch das Encephalogramm. Beitr. Klin. Tbk. **109**, 516 (1953). — Über „liquorstumme Phasen" im Verlauf der streptomycinbehandelten Meningitis

tuberculosa. Beitr. Klin. Tbk. **108**, 418 (1953). — Pendergrass, E. P.: Encephalography: An explanation of possible error in technique. Amer. Roentgenol. **25**, 754 (1931). — Pfeiffer, R. A.: Die Darstellung von Lymphströmungen im inneren Milieu des Gehirns. Leipzig 1951. — Robertson, E. C.: A method of encephalography. Surg. **19**, 810 (1946). — Some physical aspects of encephalography, Brain **70**, 59 (1947). — Encephalography. Melbourne 1941. — Schaltenbrandt, W.: Die Abhängigkeit des Encephalogramms vom äußeren Atmosphärendruck. Dtsch. Z. Nervenheilk. **124**, 158 (1932). Z. Neur. u. Psychiatr. **148**, 94 (1933). — Schiersmann, O.: Einführung in die Encephalographie. (1942). — Sepp, E.: Die Dynamik der Blutzirkulation im Gehirn. Berlin 1928. — Spatz, H.: Pathologische Anatomie der Kreislaufstörungen des Gehirns. Z. Neurol. u. Psychiatr. **167**, 301 (1939). — Tönnis, W.: Zit. n. Herttrich: Dtsch. Z. Nervenheilk. **167**, 253 (1952). — Vesterdal, J.: Pneumo-Encephalography in a Pediatric Department. Acta peadiatr. Vol. 43, March 1954. — Wolff, H.: Die Bedeutung des verminderten Liquordruckes in der Klinik. Leipzig: Thieme 1942. — Wolff, H., u. G. Schaltenbrandt: Die Erniedrigung des Schädelinnendruckes. Therapie der Gegenwart **1942**, H. 1. — Wolff, H., u. L. Brinkmann: Das „normale" Encephalogramm. Dtsch. Z. Nervenheilk. **151**, 5 (1940).

Dr. med. Dagobert Müller, Berlin NW 7, Schumannstraße 20/21, Kinderklinik der Charité.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 298—319 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik München (Direktor: Prof. Dr. A. Wiskott)
und dem Pathologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. Hueck).

Kongenitale Leukämie, zugleich ein Beitrag zum Problem der leukämischen Reticuloendotheliose.

Von

H. Burgstedt und F. Hartl.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Januar 1955.)

Die Beobachtung einer angeborenen Leukämie ist nicht ohne Bedeutung für das Problem der Pathogenese dieser Erkrankung. Die Auswirkungen einer so engen Symbiose von Mutter und Kind und des Streß-Effektes der eben überstandenen Geburt sowie auch der Einfluß der geringeren Differenzierung des hämopoetischen Organs auf Verlauf und Art des leukämischen Prozesses sind dabei von besonderem Interesse. Andererseits ergeben sich gerade aus diesen Faktoren nicht unerhebliche Schwierigkeiten in der Beurteilung, die z. B. bereits bei der Diagnosestellung beginnen.

Leukämoide Reaktionen mit überschießender extramedullärer Hämopoese sind in der Neugeborenenperiode nicht selten. In den letzten Monaten des embryonalen Lebens wirken sich Blutbildungsreize in wesentlich stärkerem Ausmaße als im späteren Leben aus (Büngeler). Reste embryonaler Blutbildungsherde außerhalb der hämopoetischen Organe können bei schweren Reizzuständen des Neugeborenen aktiv bleiben bzw. wieder aktiv werden (Zollinger). Allein auf den histologischen Nachweis einer Infiltration nicht hämopoetischer Organe, wie ihn Kelsey vor allem für die Diagnose einer angeborenen Leukämie forderte, kann sich diese deshalb ebensowenig stützen wie auf das Vorhandensein von Hepatosplenomegalie und Drüsenschwellung sowie eines leukämischen Blutbildes. Beträchtliche Leukocytosen mit Ausschwemmung von Myeloblasten und Promyelocyten können wir nicht selten bei septisch-infektiösen Prozessen oder bei Erythroblastose beobachten, wenn auch bei letzterer der hohe Prozentsatz von Erythroblasten die Art der Störung leicht erkennen läßt.

So ist *neben* Symptomen für die Diagnose nach Möglichkeit zu fordern, daß eine primäre Störung, besonders Erythroblastose, Lues und

Sepsis ausgeschlossen wurde. Diese Forderung erfüllen jedoch die frühen Veröffentlichungen nur zum Teil. Dabei ist außerdem zu bedenken, ob nicht noch andere ätiologische Faktoren ähnlicher Art wie die erst seit einigen Jahren bekannte Rh-Konstellation aufgedeckt werden können.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen jedoch im allgemeinen nur bei den chronischen Myelosen, welche im Kindesalter selten sind. Unreifzellige Stammzellen-Leukämien stellen das Hauptkontingent dar. So wird bei dem größeren Teil der Fälle, wo Blutbild und Knochenmarksausstrich überwiegend aus undifferenzierten pathologischen Zellformen bestehen, die eine normale Hämopoese nahezu völlig zurückgedrängt haben und auch in nicht blutbildenden Organen wuchern, an der Diagnose kein Zweifel sein.

Zu beachten ist ferner, daß die Leukämie *angeboren* sein muß, d. h. sie muß in einem signifikanten und objektiv nachgewiesenen Symptom bereits bei Geburt bestehen. Bei einem Teil der bisher veröffentlichten Fälle wurde der Krankheitsprozeß jedoch erst im Laufe des ersten Trimenons festgestellt und eine Verbindung des leukämischen Geschehens zum intrauterinen Leben nur angenommen.

So halten aus der bisherigen Kasuistik zu diesem Thema nur 10 Veröffentlichungen einer strengeren Kritik stand (Tabelle 1). Eine 2. Gruppe umfaßt alle die Fälle mit gesicherter Leukämie, deren erste Erscheinungen in einem mehr oder minder großen Intervall nach der Geburt festgestellt wurden. Zuletzt wurden 3 Kinder angeführt, bei denen die Diagnose einer myeloischen Leukämie uns aus den oben erwähnten Gründen nicht 100%ig gesichert erschien, zumal Frühgeburt und Mongolismus zu leukämoiden Reaktionen disponieren.

Neben der Seltenheit der Störung scheint uns der Krankheitsverlauf bei 2 selbst beobachteten Fällen auch in anderer Hinsicht bemerkenswert genug zu sein, um eine eingehende Beschreibung zu rechtfertigen:

Kasuistik.

Fall 1. Claudia H., geb. 11. 3. 1954, Prot. Nr. 709/54. Das voll ausgetragene Kind (Gewicht 3000 g, Länge 48 cm) wurde der Klinik an seinem 1. Lebenstag zur Beobachtung überwiesen, weil es am ganzen Körper einschließlich der behaarten Kopfhaut zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsgroße verschiebliche dunkelblau durchschimmernde Hauttumoren zeigte. Außerdem wurden zahlreiche kleine Petechien festgestellt. Die Haut war über den Tumoren nicht verändert. Es bestand keinerlei Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Die Milz und Lymphdrüsen waren nicht vergrößert, der untere Leberrand war 2 Querfinger unter dem Rippenbogen zu tasten (Abb. 1). Die erhobene Familienanamnese wies keinerlei Besonderheiten auf, es handelte sich um das 1. und einzige Kind eines 29jährigen Vaters und einer 30jährigen Mutter. Während der Gravidität erkrankte die Mutter des Kindes im 2. Monat an einer schweren grippeartigen Erkrankung, im 3. Monat wurden starke Schwangerschaftsbeschwerden (Hyperemesis) mit insgesamt 7 i.m. Injektionen Cortiron behandelt. Im 6. Monat erhielt die Mutter wegen einer schmerzhaften Brustschwellung häufige Anertanöleinreibungen. Schließlich bestand im

Tabelle 1. *Literaturübersicht*

Autor Beobachtungsjahr	Geschlecht, Geburtsgewicht, Besonderheiten	Blutbild
		I. Gruppe: Fälle mit gesicherter
1 Pollmann, L. 1898	Duct. Botalli apert.	Leukoc. 200000—300000 (lymphoide Zellen). Ery 2,5 Mill.
2 Smith, L. W. 1921	4500 g	Leukoc. 201000—300000 (32% große, z.T. monocytoide Lympho) Ery 2,6—0,9 Mill., Thrombopenie
3 Morrison und Mitarbeiter 1939		Leukoc. 30000—300000 (71% monocytoide oxydasepos. Zellen) Hb. 110%, Thrombopenie
4 Housteck, J., und Mitarbeiter 1949	3600 g	Leukoc. 82400—140000 (74% monocytoide, oxydase + Myelobl.) Ery 4,2 Mill. 18/100 Erythrobl. Thrombo 60000
5 Housteck, J., und Mitarbeiter 1949	3600 g	Leukoc. 135000—764000 (88% lymphoide „Myeloblasten") Hb. 110%, Ery 6,0 Mill.
6 Taylor, F. M., und Mitarbeiter 1950	4080 g	Leukoc. 208000—298000 (junge myeloische Zellen) Hb. 94—70%, Thrombopenie
7 Pein, N. K., und Mitarbeiter 1950	3400 g	Leukoc. 1600000 (vorwiegend Myeloblasten) Ery 2,0 Mill., keine Thromboc.
8 Bernhard, W. G., und Mitarbeiter 1951	4082 g	Leukoc. 168000 (15% Stammzellen, 16% Promyeloc., 38% Kernschatten), Ery 4,2 Mill.
9 Karlström, E. 1953	(Großvater Leukämie)	Leukoc. 3200—6400 (96% Lympho), Thrombo 32000

zur kongenitalen Leukämie.

Knochenmark Milz-, Leber- und Drüsenbefund	Hauterscheinungen und andere klinische Symptome	Behandlung und Lebensdauer	Obduktionsbefund
kongenitaler Leukämie.			
Hepatosplenomegalie +++	Seit Geburt Purpura	† 14. Lebenstag	Diffuse leukämische Infiltration, Endokarditis
Hepatosplenomegalie +++ Drüsenschwellungen +++	Purpura + Hämatome	† mit 2 Monaten (terminale Pneumonie)	
Myeloblastenmark Leber- und Drüsenschwellung +++	Hautinfiltrate bei Geburt	† 13. Lebenstag	Diffuse myeloblastische Infiltration, chloromartige Grünfärbung eines inguinalen Hautinfiltrates
Stammzellenmark Hepatosplenomegalie +++	Hautinfiltrate seit Geburt Petechien + Ödeme	† 2. Lebenstag	
Milz- und Drüsenschwellung (+)	Hautinfiltrate bei Geburt (bildeten sich zurück)	† 26. Lebenstag	
59% Promyelocyten, 1,6% Erythrobl. Hepatosplenomegalie +++	Blaurote Hautinfiltrate seit Geburt Petechien + Nasenbluten	0,5 Urethan † 4. Lebenstag	Gehirnblutung, diffuse leukämische Infiltration
Myeloblastenmark Hepatosplenomegalie +++ Drüsenschwellung +	Hautblutungen bei Geburt, später Rush. Icterus (Bilirubin 6,4 mg-%)	† 1 Monat	Gehirnblutung, diffuse leukämische Infiltration
Hepatosplenomegalie +++	Hautinfiltrate bei Geburt, blutiges Erbrechen	† 2. Lebenstag	Gehirnblutung, diffuse leukämische Infiltration, Knötchen in Haut, Harnblase, Epikard, Darm
Hepatosplenomegalie +++ Drüsenschwellung +	Hautinfiltrate bei Geburt, Fieber, Brechdurchfall	† mit 1 Monat	Diffuse myeloblastische Infiltration incl. Muskulatur

Tabelle 1

Autor Beobachtungsjahr	Geschlecht, Geburtsgewicht, Besonderheit	Blutbild
10 Sacrez, L., und Mitarbeiter 1954	3450 g	Leukoc. 44000—19600 (70—80% monocytoide Paramyelobl.) Ery 3,12 Mill.
11 Burgstedt, H., F. Hartl 1954	3000 g	Leukoc. 39000 (61% monocytoide Stammzellen) Ery 3,4 Mill., Thrombo 42800
		II. Gruppe: Fälle ohne sicheren
1 Opitz, H. 1924		Leukoc. 1000000 (67,2% große Stammzellen), Hb. 20%, Thrombopenie (1. Bl.B. 5. Woche)
2 Kornmann, V. 1934	3250 g	Leukoc. 12000—36100 (50% lymphoide Stammzellen), Hb.65—30% (1. Bl.B. 6. Woche)
3 Kelsey, W. M., und Mitarbeiter 1939	2640 g	Leukoc. 223000 (Myelobl. 22%, Myelocyten 68%) Hb. 6,5 g, Thrombo 710000 (1. Bl.B. am 30. Lebenstag)
4 Hamne, B. 1943	3360 g	(Nicht untersucht)
5 Housteck, J., und Mitarbeiter 1949		Leukoc. 835000 (60% pathologische Myelobl., Oxydase +) Hb. 35%, Thrombo 33000 (1. Bl.B. mit 3 Wochen)
6 Grislain, J. R., und Mitarbeiter 1950	3450 g	Leukoc. 380000 (93% Stammzellen), Ery 3,5—2,17 Mill. (1. B.lB. mit 4 Wochen)

(Fortsetzung).

Knochenmark Milz-, Leber- und Drüsenbefund	Hauterscheinungen und andere klinische Symptome	Behandlung und Lebensdauer	Obduktionsbefund
Keine Stammzellen Myeloische Reaktion	Hautinfiltrate bei Geburt	† 10. Lebenstag (Staphylokokkensepsis + Nephritis)	Polymorphe, histiocytäre, z.T. auch lymphoide u. myeloblastische Infiltration der Organe außer dem Knochenmark: Reticuloblastomatose
Stammzellenmark Hepatosplenomegalie +++	Hautinfiltrate bei Geburt Aphonie, Bronchitis, Brechdurchfall	Aminopterin † mit 2 Monaten	Polymorphe, z. T. sarkomatöse Infiltration
Nachweis des kongenitalen Charakters.			
Hepatosplenomegalie +++	Blässe und großer Bauch seit Geburt	† mit 7 Wochen	Zwischen den Stammzelleninfiltraten neutrophile, eosin. und basophile Myelocyten: „Myelose“
Hepatosplenomegalie ++	Mit 8 Wochen Hautblutungen	† mit 2 Monaten	Diffuse leukämische Infiltrate (oxydase neg.): „Myelose“
Hepatosplenomegalie +++	Hämorrhagische Blasen + Petechien seit der 3. Lebenswoche, zuletzt Hautgeschwüre	† mit 5 Wochen (Dyspnoe)	Diffuse leukämische Infiltration
Hepatosplenomegalie +++ Mäßige Drüsenschwellung	Protrusio bulbi seit Geburt, Hauthämatome, blutige Rhinitis	† am 20. Lebenstag	Myeloblasten- und Promyelocyteninfiltration (Oxydase —)
Hepatosplenomegalie +++	Mit 3 Wochen Durchfall (blutiger Stuhl) sowie bläuliche Hautinfiltrate	† mit 3 Wochen	
Hepatosplenomegalie ++ Nußgroße Lymphdrüsen	Langsam zunehmende hämorrhagische Diathese, mit 6 Wochen leukämische Hautinfiltrate	† mit 8 Wochen	

Tabelle 1

Autor Beobachtungsjahr	Geschlecht, Geburtsgewicht, Besonderheiten	Blutbild
7 Baumann, T. 1950	3800 g	Leukoc. 56000 (89,5% lymphoide Zellen, 7% Myelobl., 1% Promyelo) Hb. 33%, Thrombo 123800—44000 (1. Bl.B. in der 9. Woche)
8 Casilli, A. R., und Mitarbeiter 1952	2800 g	Leukoc. 59000—147000 (Myelobl. 7%, Promyelo 69%, Myeloc. 8%) Hb. 105—60%, Thrombo normal (1. Bl.B. mit 1 Woche)
9 Burgstedt, H., F. Hartl 1954	3000 g	Leukoc. 96000—49000 (97% lymphoide Stammzellen) Ery 3,4 Mill., Hb. 78%, Thrombo 17460 (1. Bl.B. in der 6. Woche)
		III. Gruppe: Fälle mit
1 Büngeler, W. 1931	Frühgeburt 1620 g	(Nicht untersucht)
2 Bernhard, W. G., und Mitarbeiter 1951	3200 g Mongoloid	Leukoc. 181000 (Myelobl. 19%, Promyelo 4%, Myeloc. 12%, Metamyelo 14%, Segment 15%) Hb. 93%, Ery 4,2, 30/100 Erythroblasten
3 Söderhjelm, L., und Mitarbeiter 1952	Mongoloid	Leukoc. 70000 (50% Myeloblasten), leichte Anämie, 15/100 Erythroblasten, Thrombopenie

8. Monat der Verdacht einer leichten Leuchtgasvergiftung. Eine luetische Infektion wurde ebenso wie eine pathologische Rh-Konstellation ausgeschlossen.

Es wurde die Diagnose einer generalisierten Angiomatosis cutis gestellt und das Kind in ambulante Kontrolle entlassen.

Bereits am 6. Lebenstage erfolgte die erneute Aufnahme wegen fortschreitender Zunahme und Vergrößerung der Hauttumoren. Das Kind zeigte jetzt einen deutlich reduzierten Bewegungsdrang, Trinkschwäche, leichtes Erbrechen, schleimige vermehrte Stühle, periorale Cyanose bei grau-blasser Gesichtsfarbe, eine Dyspnoe

(Fortsetzung).

Knochenmark Milz-, Leber- und Drüsenbefund	Hauterscheinungen und andere klinische Symptome	Behandlung und Lebensdauer	Obduktionsbefund
Stammzellenmark (lymphoide Zellen, Oxydase —), Hepatosplenomegalie + Drüsenschwellung (+)	Seit Geburt Blässe, später Hämatome und Geschwüre. Durchfall und Brechung	Auf 2mal 1g Urethan partielle Remission † mit 11 Wochen	Gehirnblutung, diffuse leukämische Infiltration
Keine Schwellung	Seit dem 8. Lebenstag Urticaria pigmentosa	† mit 3½ Wochen (akute Dyspnoe und Cyanose)	Diffuse myeloblastische Infiltration. — Knötchen in Haut, Darmschleimhaut u. Lungen
Stammzellenmark Hepatosplenomegalie +++ Drüsenschwellung + (seit 3. Lebenswoche)	Mit 3 Wochen Brechdurchfall, mit 6 Wochen bläulichrote Hautinfiltrate	Nach Aminopterin + ACTH komplette Remission, † mit 3 Monaten	Diffuse Rundzelleninfiltration, in der Leber Histiocyten mit Hämosiderinspeicherung
ungesicherter Leukämiediagnose.			
Hepatosplenomegalie +++	Ödem	Totgeburt	Myeloische Infiltration, Oxydase +, 50:50 eosinophile u. neutrophile, Eisenpigment +
Hepatosplenomegalie +		† am 1. Lebenstag	Infiltration von Leber, Milz u. Pankreas mit unreifen Leukocyten, z.. T. auch Eosinophilen
Hepatosplenomegalie (+) Keine Drüsenschwellung			Disseminierte hämopoetische Herde in fast allen Organen mit auffallendem Megacariocytenreichtum

mit inspiratorischen Einziehungen und Nasenflügeln, eine Aphonie und einen erheblichen Meteorismus. Über der ganzen Lunge waren spastische Rg festzustellen. Leber, Milz und Lymphdrüsen waren jedoch weiterhin nicht wesentlich vergrößert. Es bestand ein dünnflüssiger Fluor vaginalis und der Rachen war bei einem intermittierenden Fieber mit Werten zwischen 37,2 und 39,3° leicht gerötet. Das jetzt erhobene Blutbild sicherte die Diagnose einer angeborenen Leukämie: Hb. 105%, Ery. 3,4 Mill. Leuko 32000, Thrombo 42800. Im Differentialblutbild waren neben 35% Lymphocyten, 3% Riederzellen und 1% Lymphoblasten 61% monocytoide

Zellen von der Größe eines Myeloblasten bis Promyelocyten anzutreffen. Sie zeigten einen lockeren, mäßig chromatinreichen und mitunter etwas gelappten Kern mit 2—3 hellblauen, oft sehr großen Nucleolen, die normalerweise schlecht sichtbar waren und erst bei leichter Lädierung der Zellen deutlicher hervortraten. Das hellblaue bis graue, homogene Plasma war monocytenähnlich und wies vereinzelt große Vacuolen, daneben fast regelmäßig eine feine acidophile Granulation auf. Im roten Blutbild bestand lediglich eine mäßige Anisocytose mit Rechtsverschiebung der Price-Jones-Kurve, das Einzelvolumen der Erythrocyten betrug 88 μ^3. Die Thrombocyten ließen eine stärkere Anisocytose mit oft sehr großen, z. Z. wurstförmigen

Abb. 1. (Fall 1) Bläulichrote, bis markstückgroße Hautinfiltrate ohne bevorzugte Lokalisation.

Zellformen erkennen, waren jedoch gut granuliert und agglutiniert. Auch im Knochenmark waren 64% monocytoide Zellen, deren Plasma lediglich etwas dunkler basophil, z. T. sogar plasmazellenähnlich war, anzufinden. Der Rest bestand aus kleinen lymphoiden Zellen, während Elemente einer normalen Myelopoese auch nach längerem Suchen nicht gefunden wurden. Die Punktion eines Hauttumors ergab gleicherweise histomonocytäre Zellen, welche z. T. in Verbänden gelagert waren, daneben waren auch große Plasmakonglomerate zu sehen (Abb. 2).

Wir stellten die Diagnose einer unreifzelligen Stammzellen-Leukämie mit monocytoidem Zellcharakter, wobei Beziehungen der Zellelemente zum Reticuloendothel zu erkennen waren. Das zu gleicher Zeit bei der Mutter erhobene Blutbild zeigte völlig normale Verhältnisse: Hb. 95%, Ery. 5,43 Mill., Leuko 7750, Thrombocyten normal; ebenso das Differentialblutbild.

Unter antibiotischem Schutz (Aureomycin, 3mal täglich 50 mg) und bei gleichzeitigen häufigen Bluttransfusionen verordneten wir Aminopterin, 1,25 mg täglich. Bereits am 3. Tag kam es zu einem Leukocytensturz auf 6450 Zellen, so daß das Medikament abgesetzt werden mußte. Es entwickelte sich eine aplastische Phase mit hochgradiger Anämisierung und Thrombopenie sowie anschließender Remission im Blutbild (Abb. 3). Die Hauttumoren waren nach 6 Tagen verschwunden, als Nebenbefund der Therapie entstand am weichen Gaumen ein 0,5 cm großes Schleimhautgeschwür. Rascher Rückgang des Fiebers. Die monocytoiden Stammzellen verschwanden jedoch nie völlig aus dem Blutbild und das Knochenmark wies nach 2 Wochen einen unverändert hohen Prozentsatz von 64% Leukämie-

zellen auf. Mit zunehmender Krankheitsdauer ging jedoch die Plasmagranulation der Zellen deutlich zurück, zeitweise glaubte man Übergänge zu Myeloblasten und Promyelocyten festzustellen. Vorübergehend kam es in geringem Ausmaße (20%) zu einer normalen Granulo- und Erythropoese. In der 2. Krankheitswoche erkrankte das Kind an einer fieberhaften Otitis purulenta beiderseits, in dem Eiter wurden segmentkernige Leukocyten und Staphylokokken gefunden. Es entwickelten sich anschließend einzelne kleine Hautabscesse, die unter einer massiven Behandlung jedoch rasch wieder abheilten. In der 3. Krankheitswoche traten die Hautinfiltrate erneut wieder auf. Zeitweise war jetzt eine erhebliche Leberschwellung und ein kleiner Milztumor zu tasten. Die Hautknoten erreichten die Größe einer Kastanie,

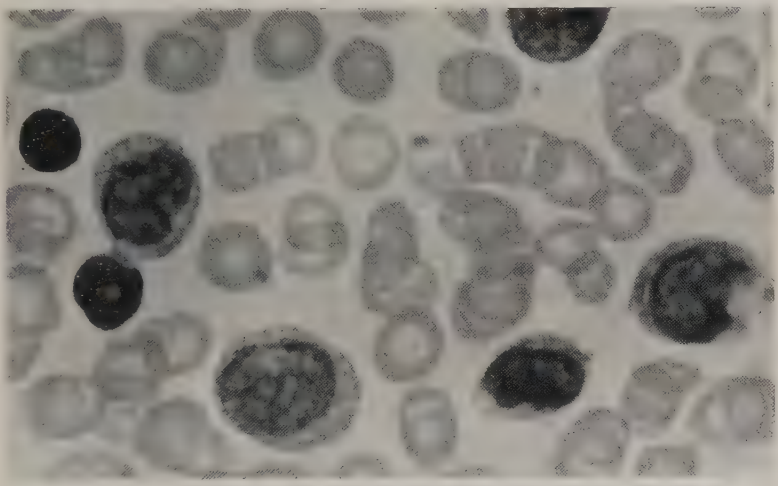


Abb. 2. (Fall 1) Monocytoide Stammzellen im Knochenmarkspunktat.

waren zum größten Teil dunkelblau verfärbt, einzelne auch hautfarben. Eine zu diesem Zeitpunkt vorgenommene Biopsie ergab ein malignes, großzelliges Blastom mit teilweise reticulärem Aufbau und zahlreichen pathologischen Mitosen. Etwas später trat unter der fortlaufenden antibiotischen Therapie eine linksseitige Keratoiritis mit blauroter Injektion der Conjunctiva und Lidödem auf. Der linke Augenfundus war wegen Fibrinauflagerung der Linse nicht einzusehen, auf der rechten Seite fanden sich zahlreiche kleine leukämische Infiltrate um die Papille. Kurz vor dem Tode entwickelte sich eine brettharte Infiltration an beiden Oberschenkeln, die ursächlich auf die zahlreichen intramuskulären Injektionen bezogen werden konnte. Das Kind starb im Alter von 7 Wochen unter den Symptomen eines plötzlich aufgetretenen infektiös-toxischen Bildes mit starkem Erbrechen, kurz nachdem eine Purinetholtherapie eingeleitet worden war. Aus den sonstigen klinischen Untersuchungsbefunden ist zu erwähnen, daß die alkalische Serumphosphatase mit 26 PE stark erhöht war, der Phosphor- und Calciumspiegel war normal. Die Elektrophorese des Serumeiweißes ergab während der Remission altersgemäße Werte, im beginnenden leukämischen Rezidiv eine starke Vermehrung der Alphaglobuline, die Blutsenkung war dabei meistens normal. Die Röntgenuntersuchung des Skeletsystems und des Thorax war immer o. B.

Obduktionsbefund: (S. Nr. 342/54). Sarkomatöse Retotheliose bei kongenitaler Monocyten-Leukämie. Zahlreiche bis haselnußgroße derbe, teils hämorrhagische

Hautinfiltrate am gesamten Körper. Brettharte hämorrhagisch-ödematöse, blastomatöse, teils knotige Infiltration der Subcutis und Muskulatur beider Oberschenkel. (Zustand nach mehrfacher Injektion.) Ziemlich diffuse, jedoch nicht ganz gleichmäßige zellige, teils fibroplastische Infiltration der Meningen des Groß- und Kleinhirns unter dem Bild einer Meningitis (bakteriologischer Befund: Kultur steril). Mehrere bis erbsgroße derbe Lymphdrüsen im Mesenterium, paratracheal und paraaortal. Mehrere bis haselnußkerngroße hämorrhagische Infiltrate in beiden

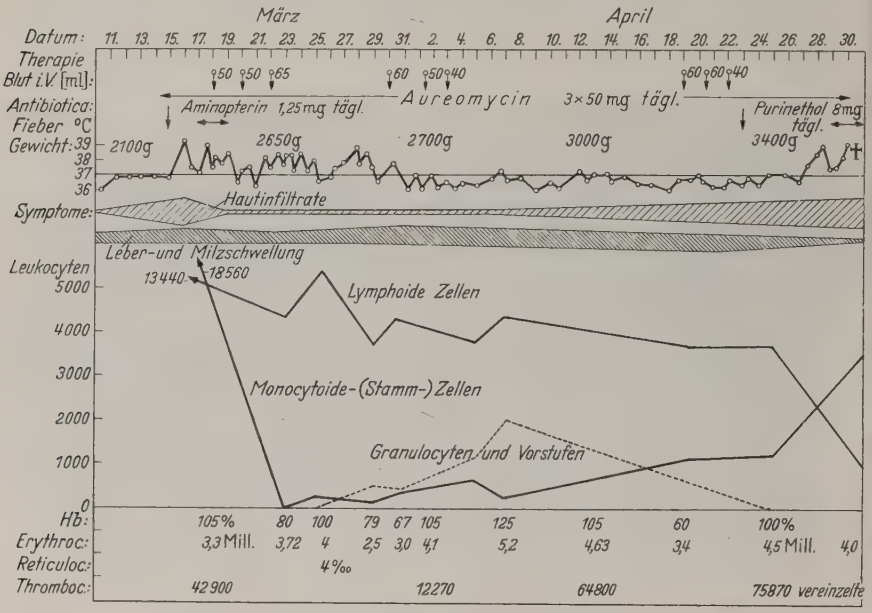


Abb. 3. Krankheitsverlauf Patient 1 (Claudia H.).

Lungen. Petechiale Pleurablutungen beiderseits. Schwellung, ungleichmäßige Durchblutung und teils massive blastomatöse Infiltration von Leber und Nieren. Abgang der rechten Art. carotis und Art. subolavia direkt aus der Aorta. Foramen ovale schlitzförmig offen. Blähung von Ileum und Colon. Erythropoetisches Mark im untersuchten rechten Femur.

Mikroskopischer Befund. Leber: Ziemlich diffuse periportale Zellinfiltration, teils in Form kleiner Knoten, die zunächst ein der lymphatischen Leukämie ähnliches Bild hervorrufen, jedoch ist das Zellbild wesentlich vielgestaltiger. Lymphocytoide Rundzellformen sind wesentlich seltener nachweisbar, als histiocytäre-retikuläre Zellformen. Die Kernbilder sind vielfach auf regressive Veränderungen zu beziehen (Pyknosis und Rhexis), doch sind zweifellos auch Mitosen zahlreich vertreten. Bis auf einzelne kleinere Rundzell- und Histiocytengruppen ist das intralobuläre Parenchym nur wenig zellig infiltriert. Das Läppchenparenchym ist in den zentralen Abschnitten etwas atrophisch und zeigt an der Peripherie Bilder trüber Schwellung. Stellenweise Eisenpigmentablagerung sowohl im Parenchym als auch in den Kupfferschen Sternzellen.

Hautmuskulatur am Femur rechts: Sowohl in der Cutis wie in der Muskulatur finden sich vielfach diffuse, vorwiegend aber perivaskulär verdichtete Zellinfiltrate, die vielgestaltige Bilder aufweisen. Größtenteils handelt es sich um große retikuläre

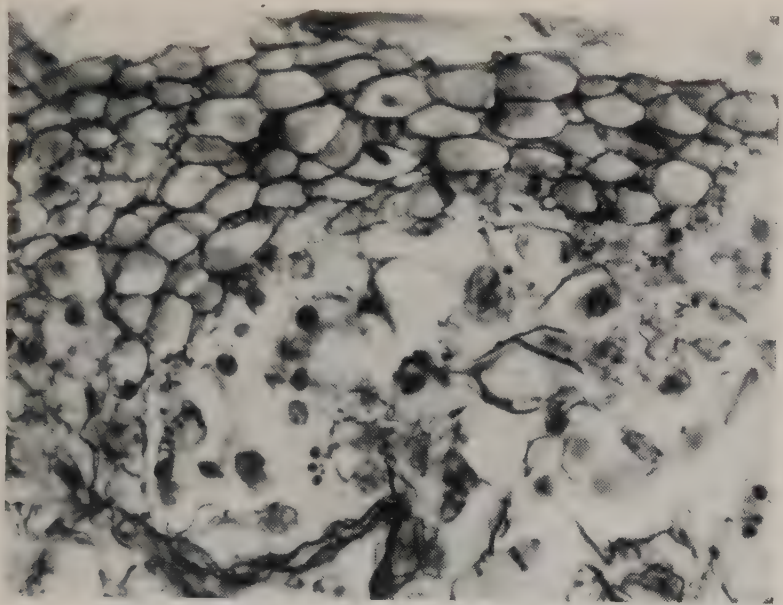


Abb. 4. (Fall 1) Destruktion des argyrophilen Fasernetzes im M. rectus femoris durch perivasculäre Tumorinfiltrate. (Gömöri-Silberfärbung; Vergrößerung 800fach.)

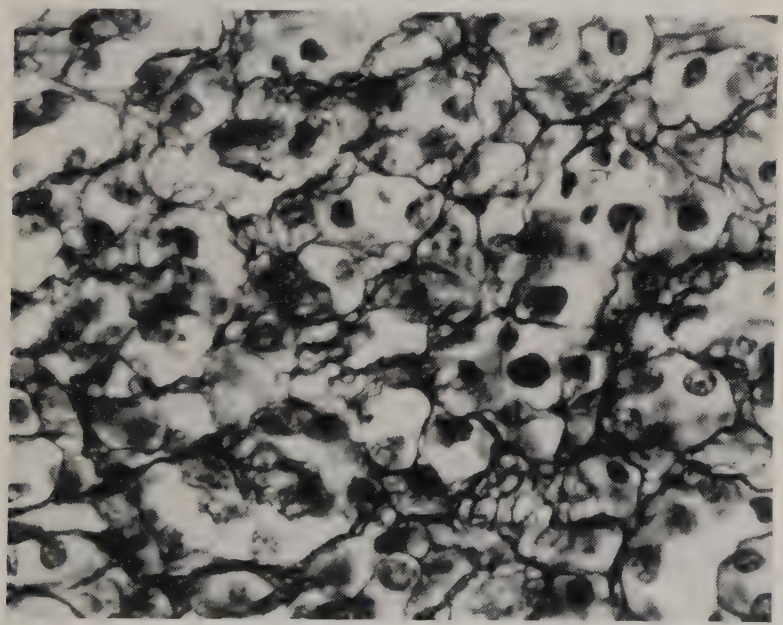


Abb. 5. (Fall 1) Dichte blastomatöse Infiltration der Nieren an der Rinden-Markgrenze. Ortsständiges argyrophiles Fasernetz ersetzt durch teils gestrüppartige Netze. (Gömöri-Silberimprägnation; Vergrößerung 800fach.)

bis polyedrische und rundliche, mehr oder minder atypische retikuläre Zellformen. Regressive Zellveränderungen sind zahlreich, ebenso Mitosen. Inmitten der Muskulatur ein gleichartig infiltriertes zelliges Hämatom. Ödem und teils frischere Gewebsnekrosen, besonders in der Subcutis. Im übrigen Hyperämie und kleinere perivaskuläre Blutungen. Eine andere Stelle zeigt im ganzen ähnliche Bilder, jedoch tritt der blastomatöse Charakter der Zellinfiltrate noch deutlicher hervor.

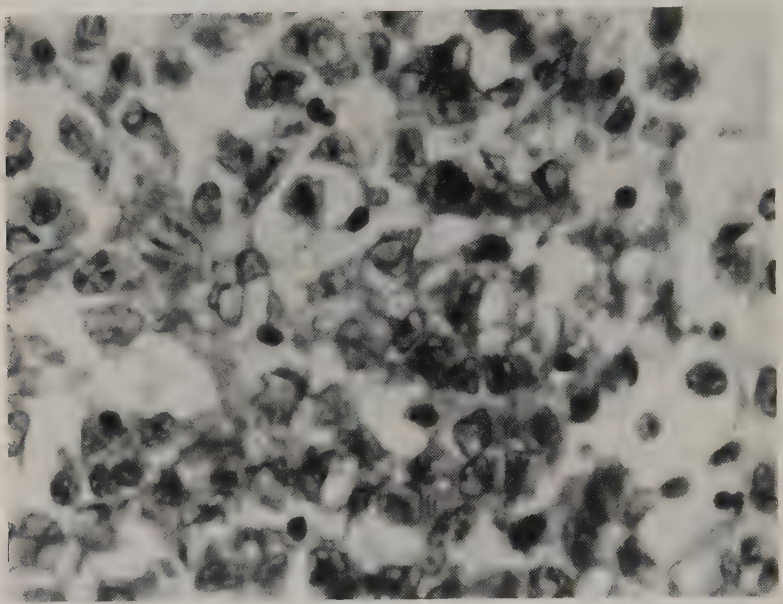


Abb. 6. (Fall 1) Reticuläre Zellwucherungen in der Leptomeninx. Am rechten Bildrand ist die äußerste Hirnrinde zellig infiltriert. (H.E.-Färbung; Vergrößerung 800fach.)

Das präformierte Grundgewebe, insbesondere die Fascie und teils auch die Muskulatur ist an mehreren Stellen offenbar zerstört (s. Abb. 4). Eine dritte Stelle aus diesem Bereich zeigt außer den beschriebenen Bildern insbesondere perivaskuläre und periglanduläre Anordnung der Blastomzellformationen. Das Gesamtbild entspricht hier einer teils diffusen, teils sich besonders perivaskulär ausbreitenden malignen Retotheliose.

Niere: Großenteils fast diffuse Zellinfiltration, insbesondere der Rinde und der Rinden-Markgrenze. Das Parenchym ist verdrängt, z. T. wohl geschwunden. Hauptsächlich ist der tubuläre Apparat betroffen, wogegen die Glomeruli relativ gut erhalten sind. Bei Gömöri-Silberfärbung erweist sich das präformierte argyrophile Fasernetz der Tubuli im Bereich der blastomatösen Infiltrate als zerstört und ersetzt durch ein dichtes, zweifellos neugebildetes Fasernetz (s. Abb. 5).

Lymphknoten: Die typische Lymphknotenstruktur ist bis auf vereinzelte Follikelreste völlig aufgehoben und ersetzt durch lockere, mäßig polymorphe Retikulumzellformationen, die ihrem Zellkernbild nach vor allem wohl als Wucherungen des Sinusendothels aufzufassen sind. Auch hier reichlich Zellkernverklumpungen.

Milz: Zellreiche Follikel, Struktur im ganzen noch gut erkennbar, doch findet man auch hier eine erhebliche, ziemlich diffuse Zellvermehrung, wobei es sich zum überwiegenden Teil um Proliferationen retikulärer Zellelemente handelt. Reichlich

Mitosen neben degenerativen Zellkernveränderungen. Speicherung von Hämosiderin. Pulphyperämie.

Gehirn: Dichte blastomatöse Infiltration der Meningen. Das Zellbild entspricht großenteils dem bereits beschriebenen Befunden. Übergänge in frische Nekrosen. Hyperämie und frischere Hämorrhagien. Die Hirnsubstanz ist lediglich an einer Stelle, und zwar unmittelbar unter der Pia blastomatös infiltriert (s. Abb. 6).

Rippe: Knorpel-Knochengrenze regulär. Zellreiches, blutbildendes Mark. Kein Nachweis blastomatöser Zellinfiltrate.

Lunge: Hochgradige Hyperämie bei Atelektase. Interstitien zellreich, jedoch ohne sicheren Nachweis blastomatöser Zellwucherungen. Zumeist handelt es sich um lymphocytoide, plasmazelluläre und histiocytäre Zellformationen. In der Adventitia eines Arterienastes Fremdkörperriesenzellen mit sehr stark doppeltbrechenden, faserartigen Körperchen als Inhalt.

Bei Methylgrün-Pyroninfärbung von alkoholfixiertem Material lassen sich in keinem der untersuchten Organe (Leber, Niere, Lymphknoten, Haut) typische Plasmazellelemente nachweisen. Auffallend metachromatisch sind z. T. die Zylinder in den Nierenkanälchen.

Gömöri-Silberfärbung: Reichlich argyrophile Fasernetzbildung besonders in den Retikulumzellwucherungen und Infiltraten der Haut, ferner im periportalen Bindegewebe der Leber und im Bereich der Blastomzellformationen der Niere.

Epikrise: Bei einem weiblichen Säugling wurden nach der Geburt bläulichrote, subcutane Hautinfiltrate festgestellt, deren Punktion histiomonocytäre Zellelemente, die z. T. in Verbänden lagen, ergab. Bei einer späteren Biopsie wurde ein retikuläres Sarkom histologisch nachgewiesen (E. Nr. 3045/54). Gleichzeitig wurde jedoch im Blutbild und Knochenmark der Befund einer Stammzellen-Leukämie mit monocytärem Zellcharakter erhoben. Auf eine Aminopterinbehandlung kam es zu einer partiellen Remission mit Rückgang der Hauttumoren und weitgehender Besserung von Blutbild und Allgemeinbefinden. Nach dem Rezidiv der Erscheinungen erfolgte der Exitus letalis mit 8 Wochen. Die Autopsie ergab eine sarkomatöse Retotheliose bei congenitaler Monocytenleukämie mit vorwiegend histocytär-reticulären Zellinfiltraten in nahezu allen Organen. Spezialfärbungen (s. histolog. Untersuchungsbefund) ergaben neben ausgeprägter Faserdestruktion Neubildung argyrophiler Fasernetze im Bereich der Tumorinfiltrate. Auffallend waren besonders starke Wucherungen in der quergestreiften Muskulatur eines durch wiederholte Injektionen gereizten Bezirkes sowie im Bereiche der Meningen.

Fall 2. Dagmar L., geb. 23. 12. 1951, Prot. Nr. 2552/52. Das einzige Kind gesunder Eltern kam nach unauffälliger Schwangerschaft und normalem Geburtsverlauf mit einem Gewicht von 3000 g zur Welt. 9 Monate vorher hatte die Mutter eine Totgeburt gehabt. Eine luetische Infektion konnte ausgeschlossen werden. Das Kind wurde teilgestillt und erhielt 3 zusätzliche Mahlzeiten Aletefrühnahrung. Dabei schien das Gedeihen zunächst unbeeinträchtigt. Im Alter von 3 Wochen traten ohne ersichtlichen Grund schleimig-grünliche Durchfälle auf, nach 2 Tagen zunehmend starkes Erbrechen sowie erhebliche Unruhe.

Bei der Aufnahme im Alter von 4 Wochen war das Allgemeinbefinden wenig beeinträchtigt. Es wurde eine geringe Rachenrötung ohne erhöhte Temperaturen

festgestellt. Jedoch fielen bis erbsgroße, inguinale und axillare Drüsenschwellungen auf und die Röntgenaufnahme der Lunge ließ einen verbreiterten Mittelschatten mit Verdacht auf Thymushyperplasie erkennen. Nach einer Teepause kam es zu einer Normalisierung der jedoch immer noch reichlichen Stühle und zu einem guten Gewichtsanstieg. Im Alter von 6 Wochen traten über Nacht am ganzen Körper bläulich-rote, leicht erhabene Hautinfiltrate auf, eine bevorzugte Lokalisation war nicht zu erkennen. Dazu war eine erhebliche Hepatosplenomegalie festzustellen,

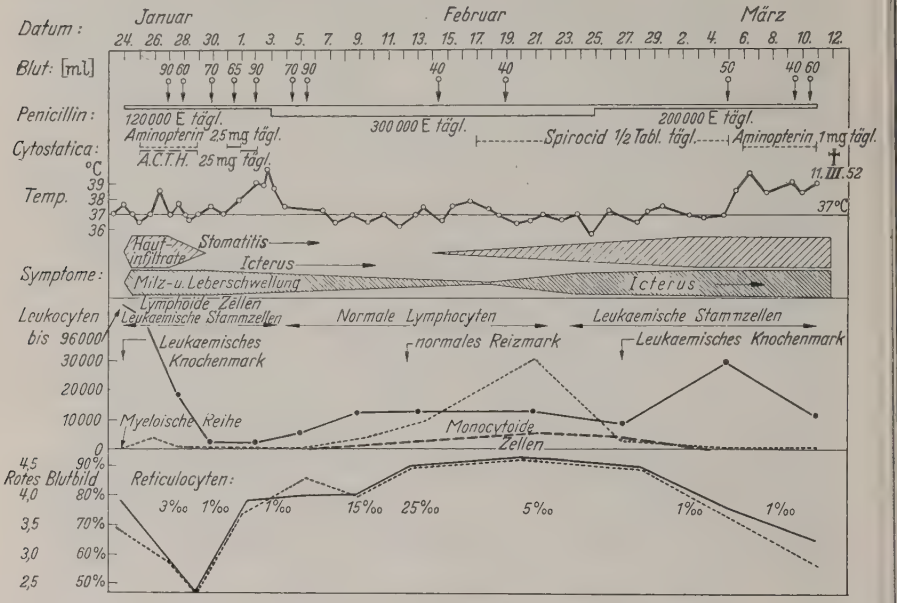


Abb. 7. Krankheitsverlauf Patient 2 (Dagmar L.).

während die Drüsenschwellungen nicht zugenommen hatten. Aus der Nase entleerte sich etwas blutiges Sekret und die Temperatur war zeitweise leicht erhöht (s. Abb. 7). Das Blutbild und der Knochenmarksbefund ergaben jetzt eindeutig die Diagnose einer Stammzellen-Leukämie, bei 96000 Leukocyten waren im peripheren Blut 96% kleine lymphoide Zellen mit chromatinreichem, häufig gelapptem Kern, welcher 1—2 helle, scharf begrenzte Nucleolen enthielt, festzustellen. Daneben entwickelte sich eine rasch zunehmende makrocytäre, aregeneratorische Anämie sowie eine starke Thrombopenie (17460) mit thrombasthenischen Plättchen und fehlender Agglutination. Im Knochenmark waren ebenfalls 93% lymphatische Stammzellen bei stärkster Reduzierung der normalen Haemopoese festzustellen. Die Blutungszeit war verlängert (5 min 53 sec). Rumpel-Leede-Phänomen negativ. Gerinnungs- und Prothrombinzeit normal. Röntgenologische Knochenveränderungen oder Zeichen einer hämorrhagischen Diathese wurden nicht gefunden.

Unter der sofortigen Therapie mit ACTH (25 mg täglich) + Aminopterin (2,5 mg täglich) bei prophylaktischer Gabe von Penicillin und häufigen Bluttransfusionen kam es zu einem raschen Rückgang der leukämischen Infiltrate und der Hepatosplenomegalie innerhalb kürzester Zeit. Als Nebenerscheinung entwickelte sich am 4. Tage eine erhebliche Stomatitis, es kam zu starkem Nasenbluten und

eine Woche nach Beginn der Therapie war außerdem ein beträchtlicher Ikterus (Bilirubin 7,8 mg-%) festzustellen, welcher etwa 7 Tage anhielt. Aus dem Blutbild- und Knochenmarksbefund war zu diesem Zeitpunkt eine aplastische Phase mit

Abb. 8. (Fall 2) Bläulich durchschimmernde, bis fünfmarkstückgroße Hautinfiltrate und Hepatosplenomegalie.

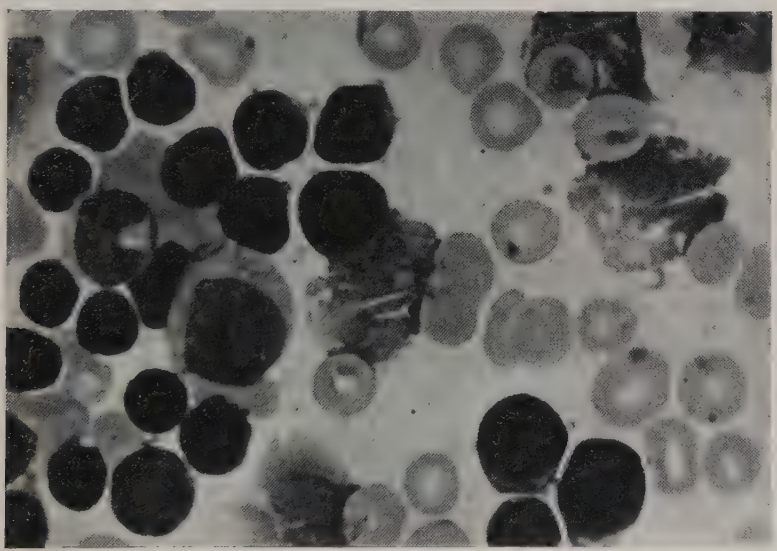


Abb. 9. (Fall 2) Lymphoide Stammzellen mit wechselnder Kerndichte im Knochenmarkspunktat.

leerem Mark zu erkennen, aus welcher sich nach sofortigem Absetzen der cytostatischen Medikamente eine komplette Remission entwickelte, welche eine Dauer von 3 Wochen hatte. Von Interesse war im Beginn dieser Remission eine leukämoide Reaktion in der Granulopoese mit 30000 myeloischen Zellen, starker Linksverschiebung und Ausschwemmung unreifer Zellen ins periphere Blut.

In der 8. –9. Krankheitswoche kam es zu einem Rezidiv der Erkrankung mit Wiederauftreten der lymphatischen Stammzellen, der Hautinfiltrate und der Hepatosplenomegalie. Eine erneute Aminopterinbehandlung war erfolglos. Das Kind starb im Alter von 3 Monaten.

Obduktionsbefund (S. Nr. 256/52). *Stammzelleukose:* Icterus universalis. Hämorhagische Diathese. Multiple bis walnußgroße infarktartige Blutungen in beiden Lungen, vorwiegend rechts. Milztumor mit Vergrößerung des Organs auf 12:6,5 cm.

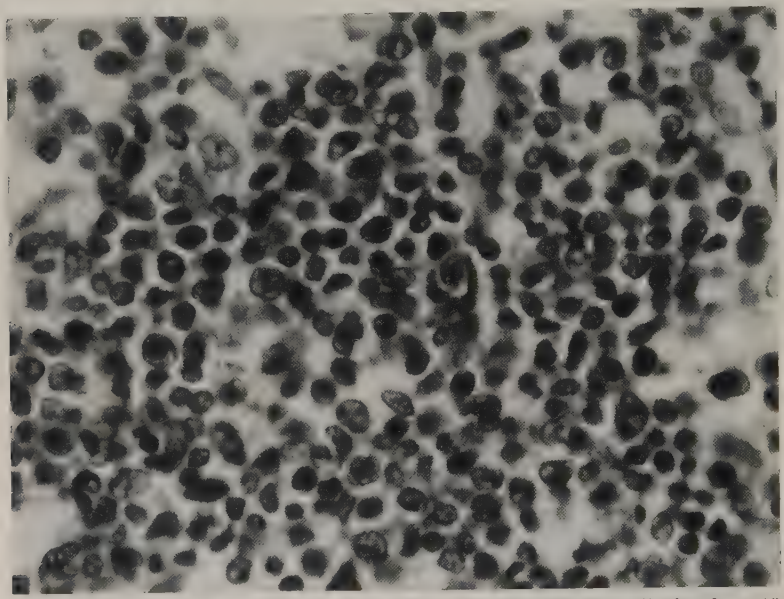


Abb. 10. (Fall 2) Leukotische Infiltration der Nieren. Im Schnitt die weitgehend zerstörte Rinden-Markgrenze. (Färbung H.E.; Vergrößerung 800fach.)

Hochgradige Schwellung der anämischen Leber. Ausgeprägte Schwellung der blassen Nieren mit bis kirschkerngroßen Blutungen in beiden Nierenrinden.

Geringe allgemeine Hyperplasie des lymphatischen Systems mit Bildung bis zu bohnengroßer Lymphome im Bereich der Mesenteriallymphdrüsen. Etwa pfennigstückgroße Hautnekrosen im Bereich der linken Schulter und am rechten Hinterkopf.

Histologischer Befund. Leber: Zellinfiltrate vorwiegend in den Glissonschen Feldern, doch auch im Bereich der intraacinären Gefäße. Es handelt sich um ziemlich polynorphe Zellen. Polymorphie vielfach durch regressive Veränderungen bedingt. Zellformen z. T. histiocystenähnlich, vorwiegend jedoch größere und kleinere Rundzellen. Atypische Stammzellen. Mitunter Zellen mit eosinophilem Cytoplasma. In der Umgebung der Zentralvenen vielfach sehr hochgradige Bilirubinretention mit Ausbildung von Bilirubincylindern. Im ganzen vorwiegend Parenchymzellschwellung.

Eisenfärbung nach Thiermann-Schmelzer: Reichlich Eisenpigment in den v. Kupfferschen Sternzellen. An der Läppchenperipherie enthalten auch die Parenchymzellen feingranuläres Eisen.

Milz: Sehr zellreiche Pulpa mit excessiver Vermehrung verschieden großer, mäßig polymorpher Rundzellen. Soweit die meist fortgeschrittenen regressiven

Zellkernveränderungen noch eine Diagnosse zulassen, handelt es sich wohl um Myeloblastenformen. Follikel oft wenig abgrenzbar. Sie erscheinen im ganzen weniger beteiligt.

Niere: Sehr ausgebreitete und teils sehr dichte rundzellige Infiltrate im interstitiellen Gewebe mit Auseinanderdrängung des tubulären Parenchyms, Zellbild ähnlich wie anderorts beschrieben.

Brusthaut: Umschriebener Epidermisdefekt, rundzellige Infiltration der Cutis und Subcutis. Es handelt sich sicher um ein leukotisches Hautinfiltrat. Stellenweise auch Hämorrhagien.

Kopfhaut: Umschriebene, jedoch hier vollständig hämorrhagische Nekrose. Die Hämorrhagien erstrecken sich tief in die Subcutis hinein. Gefäße großenteils von Bakterienmassen ausgefüllt (Staphylokokken).

Mesenterialer Lymphknoten: Typische Struktur nur angedeutet, normale Zellformen, vielfach durch atypische Rundzellen ersetzt.

Pankreas: Dichte rundzellige Infiltration des interstitiellen Gewebes, teils mit ausgeprägter Hyperämie. Zellbild aufzufassen als größere und kleinere atypische Stammzellen. Exkretorisches Parenchym erscheint atrophisch. Inseln ziemlich gut erhalten.

Lunge: Ziemlich ausgebreitete und teils dichte interstitielle Rundzellinfiltration. Dystelektasen. Ein anderer Schnitt zeigt ausgedehnte Hämorrhagien, besonders im interlobulären Gewebe, Ödem, vielfach Bakterien, insbesondere wohl auch Staphylokokkenansammlungen in den Alveolen.

Bakteriologischer Befund. Lunge: Staphylokokken, einzelne gramnegative Stäbchen. Blutagar. Hämolytische Streptokokken, hämolytische Staphylokokken, Bact. coli. Wa.R. (im Leichenblut): Schwach positiv.

Epikrise: Ein teilgestillter Säugling erkrankte mit 3 Wochen mit ungeklärtem Durchfall und Erbrechen. Dabei wurden deutliche Lymphdrüsenschwellungen und eine Thymushyperplasie festgestellt. Mit dem Auftreten leukämischer Hautinfiltrate in der 6. Lebenswoche wurde die Diagnose einer Stammzellenleukose mit lymphoidem Zellbild gestellt. Unter der Behandlung mit Aminopterin + ACTH kam es bei dem Kind über eine aplastische Phase zu einer kompletten Remission, wobei vorübergehend eine myeloische leukämoide Reaktion auftrat. Rezidiv mit letalem Ausgang im Alter von von 3 Monaten. Die Obduktion ergab eine diffuse leukämische Infiltration in allen untersuchten Organen; stellenweise, besonders in der Leber, war jedoch ein polymorphzelliger Charakter der Wucherungen mit histiocytenähnlichen Zellformen aufzufinden.

Diskussion.

Das zweifellos interessanteste Problem, das sich zur Diskussion bietet, ist der *Übergang von Reticuloblastomatose und Leukämie*, wie er bereits bei ähnlichen Fällen von Siwe, Lynch und Mitarbeitern, Sacrez und Mitarbeitern und Carpentier und Mitarbeitern vorlag. Während in unserem 2. Fall noch eine sekundäre reaktive Reticulose in Erwägung gezogen werden kann, wie sie bei septisch-infektiösen Prozessen bekannt ist, liegt nach dem Ergebnis der Punktion und Biopsie eines Hautinfiltrates im 1. Fall eine primäre maligne bzw. leukämische Reticulo-

endotheliose vor. Bei diesen Kindern handelt es sich im Blubild um Stammzellen-Leukämien mit monocytoidem Zellcharakter. Der Knochenmarksbefund wechselte und z. T. war sogar eine normale Hämopoese erhalten (Sacrez). Diese Untersuchungsergebnisse und der polymorphe Zellcharakter im histologischen Bild legen nahe, daß es sich um echte Monocyten-Leukämien vom Typ Schilling handelt, von denen sich die monocytoiden Paramyeloblasten-Leukämien nach der Definition von Heilmeyer und Rohr ja bekanntlich vor allem durch die uniformen Zellinfiltrate mit Übergängen zu Myeloblasten und Promyelocyten unterscheiden. Durch die histiocytären Zellformen und die Verteilung der Zellinfiltrate sowie die deutliche Faserbildung ergeben sich auf der anderen Seite Beziehungen zu der Letterer-Siweschen Reticuloendotheliose, wenn auch die für diese Krankheit charakteristische häufigere Vacuolisation und Riesenzellbildung, sowie die stärkere Beteiligung von Fibrose, Hämosiderin- und Lipoidspeicherung meistens fehlte. Siwe selbst will ja das von ihm beschriebene Krankheitsbild als eine solche maligne Reticuloendotheliose mit gelegentlich leukämischem Charakter, somit als eine Ausdrucksform im Bereich der systemartigen Hämoblastosen verstanden wissen und distanziert sich von den bekannten Versuchen, die Letterer-Siwesche Krankheit, Schüller-Christiansche Lipoidgranulomatose und das eosinophile Granulom zu einer Krankheitseinheit zusammenzuschließen. Lynch und Mitarbeiter versuchen die Schwierigkeiten dadurch zu umgehen, daß sie von einem Letterer-Siweschen Syndrom sprechen, zu dem maligne Reticuloblastomatose wie xanthomatöse Reticuloendotheliose (= Lipoidgranulomatose) als besondere Verlaufsformen gehören. Es dürfte zu früh sein, die Frage der Systematisierung der proliferativen RES-Erkrankungen zu entscheiden. Die Wandlungsfähigkeit des histologischen Zellbildes unter dem Einfluß verschiedenster Faktoren macht es wünschenswert, vorerst noch weitere klinische Erfahrungen zu sammeln.

Ebenso wichtig ist dabei die *Frage der Malignität*, an welcher die angeführten Fälle keinen Zweifel ließen. Meunier beobachtete jedoch bei einem 1 Monat alten Kind ähnliche Symptome, bläulich-rote Hauttumoren mit histologischem Nachweis von histiomonocytären, strang- und knötchenförmig angeordneten Zellinfiltraten. Durch eine stärkere Fibrose war die Verbindung zum Letterer-Siweschen Krankheitsbild enger. Das Blutbild zeigte ebenfalls eine leukämoide Reaktion mit 72000 Leukocyten bei 81% lymphoiden, vorwiegend blastischen Zellformen. Sämtliche Symptome bildeten sich spontan wieder zurück und das Kind war 1 Jahr später noch völlig erscheinungsfrei. Auch bei dem Patienten von Lynch kam es zu einem spontanen Rückgang der im Alter von 6 Wochen entstandenen charakteristischen Hautinfiltrate und der Säugling blieb symptomfrei, bis er im Alter von 15 Monaten an einer

leukämischen Reticuloblastomatose starb. Die Frage, ob es sich um verschiedene Krankheiten mit dem gleichen Phaenotyp oder um echte Übergänge von Malignität zu Benignität handelt, ist auch hier vorerst nicht zu klären.

Läßt schon die Tatsache einer *kongenitalen* Leukämie allein die Bedeutung humoraler Faktoren für die Pathogenese der Erkrankung als gering ansehen, so waren auch in allen bisher daraufhin untersuchten Fällen keine Veränderung des mütterlichen Blutbildes oder sonstige Störungen zu erkennen. Daß andererseits auch leukämiekranke Mütter gesunde Kinder zur Welt bringen können, ist hinreichend bekannt (Heilmeyer). Dadurch erhält die auch aus anderen Erkenntnissen naheliegende Annahme, daß der Motor der leukämischen Entartung in den zellständigen Wachstumsregulatoren zu suchen ist, eine neue Stütze.

Wer nach *konstitutionellen Besonderheiten* sucht, muß es als auffällig bezeichnen, daß alle bisher sicher nachgewiesenen Fälle kongenitaler Leukämie männlichen Geschlechtes waren (s. Tabelle 1) und daß bei dem einzigen von uns beobachteten weiblichen Neugeborenen eine Behandlung der Mutter mit männlichem Keimdrüsenhormon am Ende der Schwangerschaft vorausgegangen war. Diese Bevorzugung des männlichen Geschlechts trifft zwar auch für die Leukämien im späteren Leben zu, jedoch bei weitem nicht in so eindrucksvollem Maße. Es handelte sich bei den Kindern darüber hinaus um besonders kräftig entwickelte Neonaten, das durchschnittliche Geburtsgewicht der männlichen Säuglinge aus Gruppe 1 (Tabelle 1) betrug 3850 g. Diese Tatsache kann man als Hinweis auf eine konstitutionelle Proliferationssteigerung aller Gewebe deuten. Eine Bekräftigung dieser Ansicht bietet der Verlauf im Fall 2: Im Anschluß an die aplastische Phase infolge cytostatischer Behandlung entwickelte sich eine myeloische leukämoide Reaktion mit 58000 Leukocyten, die Tibiapunktion ergab ein Promyelocytenmark von 94% granulopoetischen Zellen und starker Verdrängung von Erythro- und Thrombopoese und ein Umschlag der lymphoiden Stammzellen-Leukämie in eine Myelose mußte vorübergehend angenommen werden. Auch diesen Verlauf müssen wir als eine Regulationsstörung der Zellbildung mit Überwiegen proliferativer Vorgänge auf Kosten der Zelldifferenzierung auffassen. Dagegen konnte die von einigen Autoren angenommene Coincidenz angeborener Leukämie mit sonstigen Fehlentwicklungen und Mißbildungen aus dem Überblick über die bisherige Kasuistik nicht bestätigt werden.

8 von 11 Fällen in der Gruppe 1 wiesen charakteristische leukämische Hautinfiltrate auf. Bei allen Kindern ergab außerdem die Obduktion diffuse Zellwucherungen in sämtlich untersuchten Organen, einschließlich Nieren, Pankreas und Lungen. Zusammen mit der bereits erwähnten häufigen morphologischen Beziehung zum reticuloendothelialen System

können diese Befunde als Besonderheit in der *Symptomatik* der frühkindlichen Leukämien gewertet werden, die der stärkeren Wirksamkeit embryonaler Potenzen entsprechen. Eine häufigere Beteiligung der Hautoberfläche ist z. B. auch bei frühkindlichen Reticuloendotheliosen oder allergischen Erkrankungen bekannt. Möglicherweise sind die Hautinfiltrate jedoch auch als leukämische Reaktionen auf dem Boden der im Säuglingsalter so geläufigen pyogenen Infektionen zu erklären, wie ja auch die sarkomatöse Infiltration eines durch wiederholte intramuskuläre Injektionen alterierten Muskelbezirkes im Fall 1 besonders eindrucksvoll war. Daß unspezifische Reize lokale leukämische Wucherungen hervorrufen oder intensivieren können, geht aus anderen Untersuchungen des Verfassers eindeutig hervor (Burgstedt).

Nur bei einem der 23 Kinder aus der Literatur war ständig ein aleukämisches *Blutbild* festzustellen, bei den übrigen imponierten Leukocytosen z. T. beträchtlichen Ausmaßes (bis 1 Mill.), während im späteren Kindesalter sich die leukämischen Verlaufsformen bekanntlich in der Minderheit befinden. Ungefähr die Hälfte der Fälle in Gruppe 1 (6) zeigten monocytoide Stammzellen, während bei den restlichen 5 junge myeloische Zellen gefunden wurden; in den anderen beiden Gruppen überwiegen Myelosen ohne Hiatus und lymphoide Stammzellen-Leukämien. Anämie und Thrombopenie waren fast regelmäßig vorhanden, dagegen wurden Zeichen einer hämorrhagischen Diathese nur bei 9 von 23 Fällen angegeben. Eine Hepatosplenomegalie fehlte bei 2 Säuglingen, Drüsenschwellungen jedoch bei 13. Nur 2 Kinder aus der ersten Gruppe (davon 1 mit cytostatischer Behandlung) überlebten den ersten Monat, der Tod erfolgte meistens infolge eines toxisch-infektiösen Bildes, mitunter ergab die Sektion auch cerebrale Hämorrhagien. Bei der Behandlung war eine auffällige Empfindlichkeit der Patienten auf kleinste Dosen von cytostatischen Stoffen kennzeichnend für die Labilität dieser Altersstufen. Eine besondere Vorsicht bei der Therapie ist deshalb unbedingt erforderlich.

Zusammenfassung.

1. Wie eine leukämiekranke Mutter ein völlig gesundes Kind zur Welt bringen kann, so ist aus den bisherigen Beobachtungen kongenitaler Leukämien kein Einfluß der kindlichen Erkrankung auf die Blutbildung und das Allgemeinbefinden der Mutter zu erkennen.

2. In der Erkrankungshäufigkeit überwiegt bei weitem das männliche Geschlecht. Die in der Regel überdurchschnittlich kräftige Entwicklung läßt eine Proliferationssteigerung auch anderer Gewebe annehmen. Eine Koinzidenz angeborener Leukämie mit sonstigen Entwicklungsstörungen besteht nicht.

3. In der Symptomatik der kongenitalen Leukämie sind gewisse Besonderheiten gegenüber dem Krankheitsbild in späteren Altersstufen zu erkennen. Die hohe Beteiligung cutaner Infiltrate, hochgradige Leukocytose mit monocytoiden Stammzellen und Hepatosplenomegalie sind besonders zu erwähnen.

4. Eine eingehende Würdigung verdiente der Übergang zu maligner Reticuloblastomatose in unserem Fall 1, der als Monocyten-Leukämie vom Typ Schilling aufzufassen ist. Die Gleichartigkeit des klinischen Bildes mit dem bei den übrigen Fällen, die als Stammzellen-Leukämien aufgefaßt wurden, spricht für die nahe Zusammengehörigkeit aller dieser Varianten. An Hand einzelner Beobachtungen der Literatur wurde dabei auch auf die Grenzen zwischen Malignität und Benignität hingewiesen.

Literatur.

Baumann, T.: Ein Fall von kongenitaler Leukämie. Schweiz. med. Wschr. **1951**, 1121. — Bernhard, W. G., J. Gore u. R. A. Kilby: Congenital Leukemia, Blood **6**, 990 (1951). — Büngeler, W.: Angeborene Leukämie. Frankf. Z. Path. **41**, 257 (1931). — Burgstedt, H.: Über den Einfluß infektiöser Faktoren auf die Leukämie im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **102**, 133 (1954) — Carpentier, G., u. M. Rabacy: Mschr. Kindergeneesk. **20**, 117 (1952). — Casilli, A. R., W. L. Rumsey u. E. M. Satuslky: Akute neonatal myeloblastic leukemia: Amer. J. Dis. Childr. **83**, 788 (1952). — Grislain, J. R., u. H. Harrousseau: Les leucemies aignes congenitales du Nouveau-ne. Le Nourrisson **270** (1950). — Hamne, B.: Ein Fall von kongenitaler Leukämie. Act. scand. Paediatr. (Ups.) **31**, 330 (1943). — Heilmeyer, L.: Hdb. inn. Medizin. Springer, Bd. II Blutkrankheiten 1951. — Housteck, J., u. J. Brachfeldowa: Leucemie congenitale. Ann. paed. **172**, 98 (1949). — Karlström, E.: Congenital Leukemia Nord. Med. **49**, 819 (1953). — Kelsey, W. M., u. D. H. Anderson: Congenital leukemia. Amer. J. Dis. Childr. **58**, 1268 (1939). — Kornmann, V.: Angeborene myeloische Leukämie. Z. Kinderheilk. **56**, 446 (1934). — Lynch, J. G. M., H. W. Bain, J. H. Stanyon u. Ch. Pr. Grang. Cancer **7**, 168 (1954). — Meunier, M.: Acta paed. belg. **3**, 149 (1949): zit. Amer. Dis. Childr. **83**, 805. — Morrison, M., A. A. Samwich u. R. J. Rubinstein: Kongenitale Leukämie mit Chlorom. Amer. J. Dis. Childr. **58**, 332 (1939). — Opitz, H.: Med. Klin. 1924, 232. — Pein, N. K., u. J. M. Garvin: J. M.: J. Brit. Med. **4673**, 253 (1950). — Pollmann, L.: Leukämie beim Neugeborenen. Münch. med. Wschr. **1898**, 44. — Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Thieme 1949. — Sacrez, L., L. Fruhling, G. Heumann u. R. Cahn: Reticulohistiocytose, maligne à forme cutanée et hematologique chez un nouveau ne. Arch. franc. Pediatr. **11**, 141 (1954). — Sahl, O.: Jahrb. Kinderheilk. **150**, 228 (1937). — Siwe, St.: The Reticulo-endothelioses in Children. Advames in Pediatrics **IV**, 117 (1949). — Smith, L. W.: Congenital Leukaemiä. Amer. J. Dis. Childr. **21**, 163 (1921). — Söderhelm, L., u. Str. Ranström: Angeborene Leukämie. Act. Soc. Med. Upsal. **56**, 233 (1952). — Stransky, E.: Kongenitale myeloische Leukämie. Mschr. Kinderheilk. **29**, 654 (1925). — Taylor, F. M., u. L. J. Geppert: Congenital myeloblastic Leukemia. Amer. J. Dis. Childr. **80**, 417 (1950). — Zollinger, H.: Fetale Entzündung und heterotope Blutbildung. Schweiz. Z. allg. Path. 8, 311 (1945).

Dr. Herbert Burgstedt, Universitäts-Kinderklinik, München 15, Lindwurmstraße 4.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 320—327 (1955).

Aus der Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. J. Dieckhoff) und dem Hygienischen Institut (Direktor: Prof. Dr. F. Winkler) der Universität Halle-Wittenberg.

Die Blutliquorschranke für Depot-Penicillin im Kindesalter.

Von

G. Verron und I. Verron.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 13. Januar 1955.)

Bei der Behandlung der eitrigen Meningitis spielt Penicillin eine wesentliche Rolle. Die Meinungen über die Art seiner Anwendung, insbesondere darüber, ob intrathekal behandelt werden soll, sind noch geteilt. Um die Frage der Blutliquorschranke für Penicillin im Kindesalter zu klären, haben wir den Penicillinspiegel im Liquor unter den verschiedensten Bedingungen kontrolliert.

Als *Methodik* wurde der biologische Test nach Krebs angewandt. Testkeim war der Streptococcus haemolyticus A 101 (Hygienisches Institut Halle), dessen Empfindlichkeit gegen Penicillin seit Jahren gleichmäßig ist (0,015 IE). Stets wurde eine Verdünnungsreihe mit einem Standardpenicillin angesetzt. Das Ablesen des letzten Röhrchens ohne Hämolyse in den Verdünnungsreihen machte in der Regel keine Schwierigkeiten. Bei gelegentlichen Zweifelsfällen wurde der Inhalt des Röhrchens auf Blutplatten überimpft und die erste Platte mit deutlicher Wachstumshemmung als Grenzwert angesehen. Um die Fehlerbreite dieser Methode festzustellen, wurden häufig Mehrfachbestimmungen durchgeführt, die vorwiegend gleiche Resultate ergaben. Gelegentlich fand sich eine Differenz von höchstens einer Verdünnungsstufe (Röhrchen), die vermutlich dann zustandekommt, wenn der gesuchte Penicillinspiegel zwischen zwei Röhrchen liegt. So betrug der Wert bei einem 11mal unter den gleichen Bedingungen untersuchten Liquor 5mal 0,16 IE und 6mal 0,25 IE. Falls die Penicillinspiegeluntersuchungen nicht sofort angesetzt werden konnten, wurde das Material im Kühlschrank aufbewahrt. Eigene Untersuchungen haben ergeben, daß das Penicillin im Liquor und Serum nach 10tägiger Aufbewahrung bei $+4^{0}$C noch in unveränderter Höhe nachweisbar ist. Lagerung bei Zimmertemperatur während 48 Std ergibt dagegen eine Senkung des Penicillinspiegels um durchschnittlich 2 Verdünnungsstufen.

Für alle angeführten Untersuchungen kam Jenacillin O (Jenapharm) zur Anwendung. Es handelt sich um das schwer lösliche Jenacain-Salz des Penicillin G, das in resorptionsverzögerndem Öl suspensiert ist. Um einen Einblick in seine Wirkungsweise zu gewinnen, wurden bei einigen Patienten Blutspiegeluntersuchungen durchgeführt. Entsprechend den Angaben von Huang, Heiss u. Walter, Boos, Schäfer u. Werner, Weingärtner u. a. konnten auch wir bei unseren Ratienten eine individuelle Verschiedenheit der Blutpenicillinspiegel bestätigen. bereits 1 Std nach der Injektion ist ein hoher Penicillinspiegel im Blut erreicht, der bis zum Gipfelpunkt in der 2. oder 3. Std nur noch wenig ansteigt (s. Kurve).

Die *erste Untersuchungsgruppe* setzt sich aus 16 Patienten zusammen, die völlig *normale Liquorverhältnisse* haben.

Tabelle 1. *Penicillin-Liquorspiegel nach einmaliger Penicillingabe von etwa 50000 IE/kg bei normalen Liquorverhältnissen.*

Nr.	Name	Diagnose	Alter in Jahren	Dosis in Mega IE (IE/kg)	Spiegel	Zeit n. Gabe Std
1	U. H.	Epilepsie?	0;5	1mal 0,23 (50000)	0,04	10
2	KH. H.	Debilität nach Encephalitis	0;8	1mal 0,35 (50000)	0,06	10
3	A. Sch.	Hilus-Tbc. rechte Lunge	1;1	1mal 0,5 (49019)	0,1	10
4	M. Sch.	Hilusdrüsen-Tbc. mit Streuung, Atelekt.	1;7	1mal 0,6 (50420)	0,1	10
5	G. K.	Miliar-Tbc.	1;10	1mal 0,57 (50000)	0,04	10
6	K. S.	Tbc.-Infiltrat mit Cavum	1;8	1mal 0,5 (47804)	0,06	10
7	M. K.	Miliar-Tbc.	1;11	1mal 0,6 (49180)	0,04	10
8	HJ. F.	Abgeklungene Pleuritis-Tbc.	2;0	1mal 0,65 (50781)	0,06	10
9	Ch. B.	Debilität	2;0	1mal 0,45 (51136)	0,16	10
10	M.W.	Primärkomplex-Tbc. Lunge	2;0	1mal 0,5 (47619)	0,06	10
11	HJ. K.	Verdacht auf Mening. Rezidiv	3;10	1mal 0,7 (50400)	0,06	10
12	Ch. P.	Miliar-Tbc. Rezidiv	4;3	1mal 0,755 (50000)	0,024	10
13	G. D.	Muskeldystrophie	5;1	1mal 0,75 (50000)	0,015	10
14	W. M.	Polyradiculitis	5;5	1mal 0,9 (50600)	0,06	10
15	G. F.	Epilepsie	12;0	1mal 1,8 (47872)	0,04	11
16	I. S.	Chorea minor	14;0	1mal 2,0 (50000)	0,16	10½

Aus diagnostischen Gründen (Kontrollpunktionen bei Miliartuberculosen, Encephalographien usw.) wurden Lumbalpunktionen durchgeführt. Diese Patienten bekamen einmalig Jenacillin O in einer Dosierung von etwa 50000 IE/kg möglichst genau 10 Std vor der Entnahme intramuskulär injiziert.

Bei dieser hohen Penicillingabe zeigte der Liquor erhebliche Schwankungen des Penicillinspiegels. Werte von 0,015 bis 0,16 IE/cm³ wurden gefunden. Der Mittelwert des Penicillinspiegels von diesen 16 Patienten beträgt 0,067 IE/cm³ (s. Tabelle 1).

Tabelle 2. *Penicillin-Liquorspiegel bei einmaliger Penicillingabe von etwa 50000 IE/kg nach abgeklungenen bzw. bei geringen Liquorveränderungen.*

Nr.	Name	Diagnose	Alter in Jahren	Dosis in Mega IE (IE/kg)	Spiegel	Zeit n. Gabe Std	Liquorbefund
1	H.W.	Broncho-pneumonie	0;2	1mal 0,25 (52083)	0,06	10	32/3 Zellen Pandy pos. 36 mg-% Eiweiß
2	E. L.	Abakterielle Meningitis	0;3	1mal 0,2 (52633)	0,024	10	3/3 Zellen Pandy pos. 36 mg-% Eiweiß
3	K. H.	Verdacht auf Epilepsie	0;3	1mal 0,22 (51185)	0,024	10	48/3 Zellen Pandy pos. 48 mg-% Eiweiß
4	A. L.	Debilität	1;4	1mal 0,48 (50526)	0,1	10	20/3 Zellen Pandy neg.
5	H. H.	Epilepsie	2;10	1mal 0,67 (50150)	0,16	10	48/3 Zellen Pandy neg. 24 mg-% Eiweiß
6	HJ. U.	Polio-myelitis	3;1	1mal 1,0 (50000)	0,1	10	11/3 Zellen Pandy neg. 24 mg-% Eiweiß
7	L. St.	Arnold-Chiarische Mißbildung	3;1	1mal 0,8 (47058)	0,04	10	37/3 Zellen Pandy neg. 12 mg-% Eiweiß
8	B. N.	Polio-myelitis	4;2	1mal 0,8 (50000)	0,015	10	20/3 Zellen Pandy neg. 24 mg-% Eiweiß
9	H. Sch.	Polio-myelitis	4;6	1mal 0,75 (50000)	0,1	10	10/3 Zellen Pandy neg. 24 mg-% Eiweiß
10	A. E.	Polio-myelitis	5;3	1mal 1,35 (50000)	0,1	10	9/3 Zellen Pandy stark pos. 144 mg-% Eiw.
11	R.W.	Polio-myelitis	5;3	1mal 0,9 (50000)	0,1	10	39/3 Zellen Pandy pos. 60 mg-% Eiweiß
12	R. St.	Meningitis-Tbc.	7;5	1mal 1,1 (48743)	0,06	10	12/3 Zellen Pandy neg. 24 mg-% Eiweiß
13	D. Z.	Abakterielle Meningitis	9;0	1mal 1,3 (50980)	0,015	10	12/3 Zellen Pandy neg. 24 mg-% Eiweiß
14	W. R.	Polio-myelitis	9;0	1mal 1,5 (50000)	0,1	11	7/3 Zellen Pandy pos. 36 mg-% Eiweiß
15	H. G.	Meningitis-Tbc.	10;5	1mal 1,5 (52083)	0,1	10	96/3 Zellen Pandy (+)
16	B. Z.	Abakterielle Meningitis	11;0	1mal 1,6 (50980)	0,024	10	14/3 Zellen Pandy neg. 24 mg-% Eiweiß

Bei einer *zweiten Gruppe* von 16 Patienten mit *geringen Liquorveränderungen* wurde in ähnlicher Weise vorgegangen. Der Durchschnitt des Liquor-Penicillinspiegels liegt hier um 0,070 IE/cm³, wobei ebenfalls Schwankungen von 0,015 bis 0,16 IE/cm³ gefunden wurden (s. Tabelle 2).

Aus dem Vergleich beider Gruppen kann also gefolgert werden, daß sich eine geringe Pleocytose sowie Erhöhung des Gesamteiweißes im Liquor kaum auf die Blutliquorschranke für Penicillin auswirkt. Sogar die Vermehrung des Gesamteiweißes auf 144 mg-% bei normaler Zellzahl (abklingende Poliomyelitis) geht nicht mit erhöhter Penicillindurchlässigkeit der Meningen einher. Dieser Befund steht in einem gewissen Gegensatz zu den Ergebnissen von Redfearn und Mitarbeitern. Sie fanden, daß die Durchlässigkeit für Penicillin bei Erwachsenen mit Krankheiten, die zu einer Eiweißvermehrung im Liquor führen, erhöht sei.

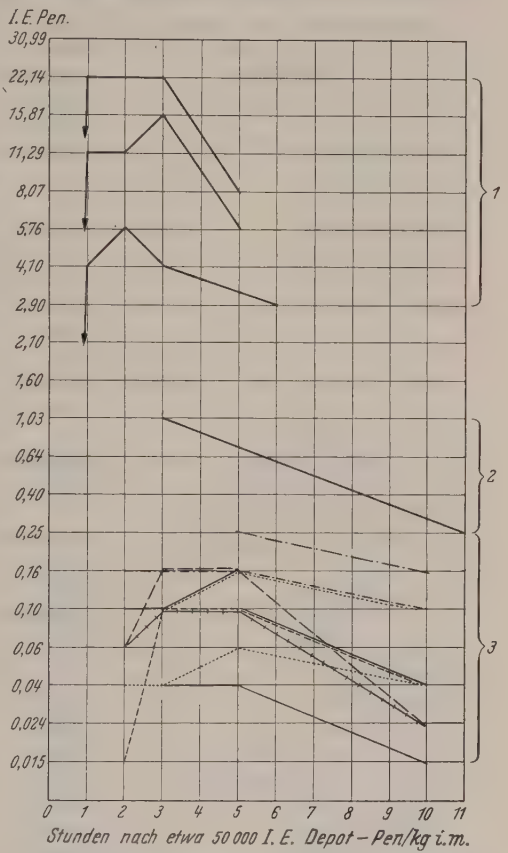


Abb. 1. Die Einheiten auf der Ordinate entsprechen den aus der Verdünnungsreihe errechneten Pen.-Werten. *1.* Blutspiegelwerte. *2.* Liquorspiegel bei eitriger Meningitis. *3.* Liquorspiegel bei normalen Liquorverhältnissen.

Bei einer *dritten Gruppe* wurden zwischen der Penicillingabe (50000 IE/kg) und der Lumbalpunktion *verschiedene Zeitabstände* eingehalten. Es handelt sich um Patienten im Alter von 3 Monaten bis 5 Jahren mit Miliartuberculose, Epilepsie bzw. abklingender Poliomyelitis, bei denen regelmäßig Kontrolluntersuchungen des Liquors durchgeführt wurden. Der Penicillinspiegel im Liquor zeigte 5 Std nach der Injektion seinen höchsten Wert. Zum Teil wurden diese Werte schon nach 3, einmal sogar nach 2 Std erreicht. Dabei ist bemerkenswert, daß der Liquorspiegel 10 Std nach der Penicillingabe bereits auf etwa die Hälfte des Höchstspiegels abgesunken ist (s. Kurve). Zwischen den einzelnen Liquorentnahmen wurde regelmäßig eine Zeitspanne von 5—14 Tagen eingehalten,

Tabelle 3. *Penicillin-Liquorspiegel nach mehrmaliger Penicillingabe bei eitrigen Meningitiden. (Verlauf.)*

Datum	Name	Diagnose	Alter in Jahren	Dosis in Mega IE (IE/kg/die)	Spiegel	Zeit n. letzter Gabe Std	Liquorbefund
29. 11.	G. H.	Pneumokokken-Meningitis	0;3	1mal 0,2* 1mal 1,0	5,76	11 1	14500/3 Zellen Pandy + 48 mg-% Eiweiß
30. 11.	G. H.	„	0;3	1mal 0,5			
1. 12.	G. H.	„	0;3	2mal 0,5	11,29	ca. 1	6200/3 Zellen Pandy + 72 mg-% Eiweiß
2. 12.	G. H.	„	0;3	1mal 0,5 1mal 1,0 (224560)	2,9	ca. 1	4192/3 Zellen Pandy + 60 mg-% Eiweiß
6. 12.	G. H.	„	0;3	2mal 0,5 (143270)	1,65	ca. 1	1220/3 Zellen Pandy + 72 mg-% Eiweiß
8. 12.	G. H.	„	0;3	2mal 0,5 (143270)	2,1	ca. 1	104/3 Zellen Pandy + 48 mg-% Eiweiß
7. 5.	I. K.	Pneumokokken-Meningitis	0;4	8mal 0,2* (234294)	ca. 2,1	—	1600/3 Zellen Pandy + 48 mg-% Eiweiß
8. 5.	I. K.	„	0;4	8mal 0,2* (225350)	0,25		720/3 Zellen Pandy +
9. 5.	I. K.	„	0;4	2mal 0,75 (230769)	1,65	—	420/3 Zellen Pandy +
9. 5.	I. K.	„	0;4	2mal 0,75 (230769)	Haubenliquor 5,76	—	ca. 9000/3 Zellen Pandy + 36 mg-% Eiweiß
29. 11.	A. S.	Eitrige Meningitis	0;7	2mal 0,5 (149253)	0,64	ca. 1	1276/3 Zellen Pandy + 96 mg-% Eiweiß
1. 12.	A. S.	„	0;7	2mal 0,5 (149253)	1,03	ca. 1	448/3 Zellen Pandy + 108 mg-% Eiw.
3. 12.	A. S.	„	0;7	2mal 0,5 (149253)	0,64	ca. 1	477/3 Zellen Pandy + 42 mg-% Eiweiß
6. 12.	A. S.	„	0;7	2mal 0,5 (149253)	0,4	ca. 1	128/3 Zellen Pandy + 48 mg-% Eiweiß
16. 3.	HJ. K.	Meningokokken-Meningitis	2;6	2mal 1,0 (173912)	0,4	—	78/3 Zellen Pandy + 36 mg-% Eiweiß
25. 3.	HJ. K.	„	2;6	2mal 1,0 (173912)	0,1	—	30/3 Zellen Pandy neg. 20 mg-% Eiweiß

* Penicillin-Ca-Salz (ohne Depotwirkung).

Tabelle 3. (Fortsetzung.)

Datum	Name	Diagnose	Alter in Jahren	Dosis in Mega IE (IE/kg/die)	Spiegel	Zeit n. letzter Gabe Std	Liquorbefund
25. 3.	G. B.	Meningokokken-Meningitis	2;3	8mal 0,25* (160000)	0,25	—	4456/3 Zellen Pandy ++ 48 mg-% Eiweiß
30. 3.	G. B.	„	2;3	8mal 0,25* (160000)	0,1	—	161/3 Zellen Pandy (+) 24 mg-% Eiweiß
7. 4.	G. B.	„	2;3	2mal 0,5 (82000)	0,04	—	75/3 Zellen Pandy neg. 20 mg-% Eiweiß
2. 12.	R. Sch.	Sepsis, eitr. Meningitis	10;4	—	—	—	4160/3 Zellen Pandy pos. 72 mg-% Eiweiß
	R. Sch.	„	10;4	1mal 1,38 (50549)	1,03	3	—
3. 12.	R. Sch.	„	10;4	1mal 1,38 (50549)	0,25	11	5776/3 Zellen Pandy + 36 mg-% Eiweiß
4. 12.	R. Sch.	„	10;4	2mal 1,5 (109890)	0,4	ca. 1	384/3 Zellen Pandy + 32 mg-% Eiweiß
6. 12.	R. Sch.	„	10;4	2mal 1,5 (109890)	1,03	ca. 1	314/3 Zellen Pandy + 48 mg-% Eiweiß
9. 12.	R. Sch.	„	10;4	2mal 1,5 (109890)	0,64	ca. 1	56/3 Zellen Pandy + 40 mg-% Eiweiß
25. 9.	E. M.	Pneumokokken-Meningitis	11;6	3mal 0,2* 2mal 0,5 (55172)	0,25	ca. 2	26880/3 Zellen Pandy +++
27. 9.	E. M.	„	11;6	2mal 1,0 (68728)	0,16	ca. 1	15872/3 Zellen Pandy +++
30. 9.	E. M.	„	11;6	2mal 1,0 (68728)	0,16	ca. 1	928/3 Zellen Pandy ++ 60 mg-% Eiweiß
4. 10.	E. M.	„	11;6	2mal 1,0 (68728)	0,16	ca. 1	320/3 Zellen Pandy + 48 mg-% Eiweiß

* Penicillin-Ca-Salz (ohne Depotwirkung).

um eine Beeinflussung der Blutliquorschranke durch den Punktionsreiz auszuschließen. Die Befunde wurden nur verwertet, wenn die Körpertemperatur normal war. Parallel zu diesen Untersuchungen wurde bei einigen dieser Patienten das Serum auf seinen Penicillingehalt nach der Injektion kontrolliert (vgl. Abb. 1). Weiterhin ist zum Vergleich der Penicillinliquorspiegel einer eitrigen Meningitis (Staphylococcus aureus

haemolyticus) 3 bzw. 11 Std nach der erstmaligen Penicillingabe (50000 IE/kg Depot-Penicillin i.m.) angeführt. Die bessere Durchlässigkeit der Blutliquorschranke ist durch die akute meningeale Entzündung (4160/3 Zellen, Pandy ++, 72 mg-% Gesamteiweiß) und vielleicht auch durch die hohen Temperaturen (um 40°C) bedingt.

Weiterhin wurde bei Patienten mit *eitriger Meningitis*, die vorwiegend 2mal täglich Depot-Penicillin verabfolgt bekamen, der Penicillinspiegel im Liquor kontrolliert. Diese Lumbalpunktionen wurden möglichst zu derselben Tageszeit durchgeführt, um vergleichbare Werte zu bekommen. Es ergab sich, daß die Blutliquorschranke entsprechend der meningealen Entzündung variiert. Je akuter die Entzündung ist, um so mehr Penicillin tritt in den Subarachnoidalraum über. Mit Rückgang der Zellzahl und Absinken des Eiweißes geht der Penicillinliquorspiegel im allgemeinen zurück (s. Tabelle 3).

Einige Patienten zeigen Abweichungen von dieser Feststellung, die sich durch klinische Besonderheiten erklären lassen.

Bei G. H. ergibt die Liquoruntersuchung 11 Std nach der erstmaligen Behandlung (200000 IE Penicillin-Calcium-Salz und 1 Mega IE Jenacillin O) einen Spiegel von 5,76 IE. 1 Std vor dieser Punktion sind zwar nochmals 500000 IE Jenacillin O injiziert, die aber während dieser Zeitspanne vermutlich noch keinen wesentlichen Einfluß ausüben. Von 5,76 steigt der Liquorspiegel innerhalb der nächsten 24 Std auf 11,29 IE an, offenbar durch den inzwischen entstandenen höheren Penicillin-Grundspiegel im Gesamtorganismus bedingt. Auffallend ist, daß bei diesem Patienten alle Liquorspiegel außergewöhnlich hoch liegen. Inwieweit die lange Anamnese, die besonders heftige Erkrankung (massenhaft Pneumokokken im Liquorsediment), das junge Alter und eine einmalige i.l. Penicillingabe von etwa 5000 IE 3 Std vor Beginn der i.m. Behandlung eine stärkere Durchlässigkeit der Blutliquorschranke bewirkt haben, ist schwer zu beurteilen.

Bei dem Patienten I. K. sank der Penicillinspiegel anfangs entsprechend der Normalisierung von Zellzahl und Eiweißgehalt ab. Auffallend war ein Wiederansteigen des Penicillinspiegels am 9. 5. auf 1,65 IE/cm³, offenbar durch eine frische subdurale Entzündung verursacht. Die Fontanelle war stark vorgewölbt und konnte durch Ablassen von Liquor auf lumbalem Wege nicht entspannt werden. Bei Punktion des Cavum subdurale im Bereich der Fontanelle entleerte sich eitrige Flüssigkeit mit einer Zellzahl von 9000/3 und einem Penicillingehalt von 5,76 IE/cm³

Die gesteigerte Permeabilität der Blutliquorschranke tritt besonders bei R. Sch. in Erscheinung. Zu Beginn der Behandlung wurden 50549 IE/kg i.m. verabfolgt, die nach 3 Std im Liquor einen Spiegel von 1,03 IE erzielten. 11 Std nach dieser Penicillingabe betrug der Spiegel nur noch 0,25 IE. Der Unterschied zu den Liquorspiegeln bei normalen Meningealverhältnissen ist aus dem Vergleich von Punkt 2 und 3 der Kurve ersichtlich. Ein erneuter Anstieg des Liquorspiegels bei diesem Patienten am 6. 12. auf 1,03 IE ist offenbar durch einen gewissen Rückfall bedingt. Klinisch zeigte der Patient immer noch meningitische Symptome; die Temperaturen waren erneut bis auf 38,4° angestiegen. Auffallend war, daß die Besserung des Liquorbefundes sistierte. Die Pleocytose hatte sich gegenüber den Vortagen nur wenig verringert, und das Gesamteiweiß war mit 48 mg-% sogar wieder in vermehrtem Maße nachweisbar.

Zusammenfassung.

Es wird über das Verhalten der Blutliquorschranke nach einmaliger Verabfolgung von etwa 50000 IE/kg Depot-Penicillin berichtet. Der Penicillinspiegel im Liquor wird in Abständen von 2, 3, 5 und 10 Std nach der i.m. Penicillingabe bestimmt. Dabei ergibt sich, daß bereits nach 3 bzw. 5 Std der höchste Penicillinwert erreicht wird. Normale Liquorverhältnisse und gering pathologische Werte zeigen 10 Std nach der Penicillingabe keinen Unterschied in der Durchlässigkeit.

Bei akuter Entzündung der Meningen (Meningitis purulenta) tritt erheblich mehr Penicillin in den Liquor über. Dieser relativ hohe Penicillinspiegel geht im allgemeinen entsprechend dem Abklingen der akuten Entzündung zurück.

Literatur.

Heiss, F., u. E. Walther: Medizinische 283 (1953). – Huang, N. N., and R. H. High: J. Pediatr. (Am.) **42**, 667 (1953). — Krebs, A.: Dtsch. med. Wschr. **1953**, 407. — Redfearn, J. W. D., A. Elithorn, K. Till u. A. Ibbot: Ref. Med-Klin. **1950**, 251. — Roos, A.: Medizinische 119 (1952). — Schäfer, H., u. E. Werner: Mschr. Kinderheilk. **96**, 306 (1949). — Weingärtner, L.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 743.

Oberarzt Dr. Günter Verron,
Universitäts-Kinderklinik Halle, Leninstraße 17a.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 328—339 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Bonn (Direktor Prof. Dr. O. Ullrich).

Listeria-Infektion als mögliche Ursache früh erworbener Cerebralschäden.

Von

Konrad Lang.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Februar 1955.)

Während das Vorkommen einer rezenten konnatalen Listeriose bei Neugeborenen (Granulomatosis infantiseptica) schon in einer ansehnlichen Zahl von Fällen beschrieben wurde und auch im Jahre 1954 weitere Mitteilungen hierüber erfolgten (Ursula Schmitz, Martinek, Kiehl, Vacek und Benda), konnten im späteren Alter Manifestationen einer *Listeria*-Infektion bisher nicht sehr häufig zuverlässig beobachtet werden. Im wesentlichen handelt es sich hierbei um *Listeria*-Meningitiden. Disseminierte herdförmige Encephalitiden sind bei Mensch und Tier histologisch schon länger erfaßt (Pallaske, Simon u. a.), und neuerdings ist auch im klinischen Bild das Auftreten psychotischer Erscheinungen bei der Listeriose sowohl für Erwachsene (Timofeewa u. Mitarbeiter) als auch für Kinder (Lang) wahrscheinlich gemacht worden.

Ähnlich wie bei der Listeriose der Großtiere ist beim Menschen einmal die Bevorzugung sehr junger Individuen zu erkennen, zum anderen deuten klinische Erscheinungen auf eine gewisse Affinität des Erregers zum Zentralnervensystem hin. Obschon die diaplacentar erworbene Listeriose nach dem bisher Bekannten meist letal endet, so ist doch unbewiesen, daß alle infizierten Feten ante oder post partum der Krankheit erliegen müssen. Bei manchen pränatal oder früh infizierten Haustieren sind entsprechende Krankeitserscheinungen schon seit einiger Zeit bekannt und in Form von psychotischen Zuständen (Pseudorabies), spastischen Paresen, Stereotypismen (Dungbohren u. a.), choreiformen Bildern (Drehkrankheit) oder ausgesprochenen Verdummungserscheinungen bei länger überlebenden Tieren, mit erschwerter Futtersuche, mangelnder Aktivität und ungeschicktem Gang beschrieben worden (Gray u. Moore, Graham u. Mitarbeiter, Pallaske, Gill).

Im Hinblick auf diese Tatsachen erscheint es möglich, für einen Teil der früh erworbenen, ihrer Entstehung nach sonst unklaren cerebralen

Bilder bei Kindern ebenfalls die *Listeria*-Infektion ätiologisch in Betracht zu ziehen.

Da der Nachweis des Erregers bei der Listeriose auch in der Veterinärheilkunde meist nur bei einem Teil der erkrankten Tiere und selbst hier nur bei relativ frischen Fällen gelungen ist, und *Listeria monocytogenes* in der Human-Medizin bei anderen Formen als der Listeriose der Neugeborenen und der *Listeria*-Meningitis bisher nur wenige Male gezüchtet werden konnte, war für eine erste Orientierung zu dieser Frage nur die Serodiagnostik gegeben. Die Unsicherheitsfaktoren, die serologischen Methoden zwangsläufig anhaften, dürfen nicht übersehen werden. Unter diesem Vorbehalt sollen im folgenden die Häufigkeitsziffern der gewonnenen serologischen Daten mit denen einiger klinischer und epidemiologischer Merkmale verglichen und das so gewonnene Material bezüglich seiner Besonderheit und Symptomatologie kurz betrachtet werden.

Methodisches.

Zu diesem Zweck wurden in dem Zeitraum vom 1. 12. 1953 bis zum 1. 12. 1954 auf der internen Knabenstation der Klinik von ausnahmslos allen Kindern alsbald nach der Aufnahme serologische Untersuchungen auf Listeriose vorgenommen. Außerdem wurden im Laufe des Jahres auch von einigen anderen Stationen des Hauses Blutproben zur Untersuchung eingesandt.

Die Entnahme des Blutes erfolgte mit trocken-sterilisierten Kanülen (180° C) in ebenso sterilisierte Glasröhrchen. Die Methodik der hier angewandten serologischen Untersuchung ist in der Monographie über die Listeriose von Seeliger angegeben[1].

Ebenso wie die Typhusbakterien 2 Antigene besitzen, gegen welche Agglutinine gebildet werden, ein an den Bakterienleib gebundenes Körper-Antigen (O-Antigen) und ein an die Geißeln gebundenes Antigen (H-Antigen), so gibt es eine qualitative Receptoren-Analyse auch für *Listerien*, entsprechend bezeichnen die Titer auch hier die Serumverdünnungen, bei denen die Agglutinate Trübungen erkennen lassen.

In jedem Fall wurden die Agglutinationstiter für *Listeria* Typ 1 (O- und H-Titer) und für *Listeria* Typ 4 (O- und H-Titer) bestimmt sowie die Komplementbindungsreaktionen (KBR) für beide Typen und ferner bei einem Teil auch die Agglutination und die KBR für *Listeria* Typ 3 durchgeführt. Bei allen Cerebralschäden wurden daneben serologische Proben auf Lues und Toxoplasmose angestellt, ferner wurde der Frage der Blutgruppen-Inkompatibilität nachgegangen, stets die Föllingsche Probe im Urin vorgenommen, und bei den meisten außer dem Elektrencephalogramm auch eine Pneumencephalographie ausgeführt.

Angaben zum Krankengut.

Untersucht wurden Blutproben von 449 Kindern (393 Kranke, 56 Gesunde) vom ersten Lebenstag bis zum Alter von 15 Jahren und von 30 Müttern dieser Kinder. Von 31 Kindern wurden die Titer zweimal, von 17 Kindern dreimal und öfter bestimmt, und insgesamt 556 vollständige serologische Analysen angestellt. Unter den Gesunden handelt es sich 39 mal um Nabelschnur-Blutproben reifer Neugeborener

[1] Herrn Dr. Seeliger vom Hygiene-Institut der Universität sei an dieser Stelle, für seine kollegiale Mitarbeit gedankt.

bei den restlichen 17 Kindern um solche, die nach stationärer Beobachtung mit der Diagnose „infans sanus" entlassen wurden. 233 Kinder stammen aus ländlichem, 216 aus städtischem Wohngebiet. Diese Einordnung erfolgte nach der jeweiligen Amtsbezeichnung des Wohnortes als Dorf oder Stadt, wobei nur in 3 Fällen Wohnhäuser in bäuerlichem Stadtrandgebiet mit eigener Viehhaltung nach eigener Anschauung als „ländlich" eingestuft wurden. Da die systematische Untersuchung im

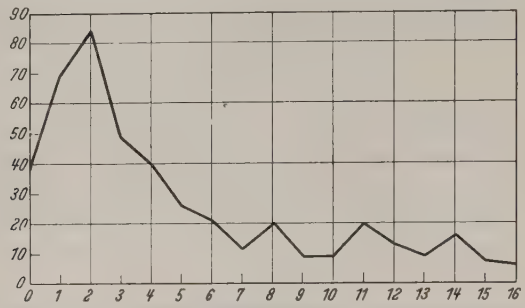


Abb. 1. Altersaufteilung des gesamten Krankengutes. (Absolute Zahl der Kinder in den Altersgruppen.)

wesentlichen auf eine Knabenabteilung beschränkt blieb, setzen sich die Probanden aus 100 Mädchen und 349 Knaben zusammen. Abb. 1 zeigt die Verteilung der Kinder auf die Altersstufen.

Einteilung des Materials.

Jede Titerbestimmung in der Serologie bedeutet ein Anschneiden einer Titerkurve irgendwo in ihrem Verlauf. Um auch kurzfristige Titererhöhungen statistisch mit zu erfassen, wurde in den Fällen, wo mehrere Titer vorlagen, jeweils der höchste und nur dieser aufgenommen. Standen mehrere Diagnosen in der Epikrise, so wurde jeweils die aktuelle vorgezogen; eine solche Entscheidung war nur in zwei Fällen notwendig. Beide Maßnahmen bleiben auf das Gesamtergebnis ohne Einfluß. Die Probanden verteilen sich in folgender Weise:

1. Gesunde Kinder 12,5%
2. Erkrankungen des ZNS 30,5%
3. Andere Krankheiten 57,0%

Die Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) wurden in vier Gruppen aufgegliedert:

1. Ätiologisch geklärte Fälle: operativ gesicherte Hirntumoren und Hirntraumen, sichere Geburtstraumen, phenylpyruvische Oligophrenie, Toxoplasmose mit nachgewiesenen Kalkherden, chorioretinitischen Herden und beweiskräftigen Titern im Sabin-Feldman-Test, Hydrocephali mit Circulationsstörungen nach eitrigen Meningitiden, anamnetisch und klinisch erkennbare Rubeolen-Embryopathie, cerebrale Bilder bei ätiologisch klaren Vergiftungen, Chorea minor mit typischen rheumatischen Befunden.

2. Ätiologisch *wahrscheinlich* geklärte Fälle: Porencephalien mit stark belastender Geburtsanamnese, Verschluß-Hydrocephali mit anamnestischen Hinweisen, wahrscheinliche Embryopathie, hohe Toxoplasmose-Titer (ab 1:1024 bis 1:32000) bei entsprechenden cerebralen Bildern, jedoch ohne Kalknachweis oder ophthalmoskopischen Befund.

3. Hemmungsmißbildungen und grobe Entwicklungsstörungen: mit multiplen Abartungen kombinierte Cerebralschäden, Mongolismus, Balkenmangel mit Lückenschädel und Spina bifida, Kleinhirnatrophie usw.

4. Cerebrale Krankheitsbilder unklarer Ätiologie: alle ätiologisch ungeklärten Krampfleiden, gleichgültig, ob als genuin oder symptomatisch aufgefaßt, alle Occasionskrämpfe, statischer Entwicklungsrückstand und alle auffälligen geistigen Entwicklungsstörungen, ungeklärte Schwachsinnsformen, alle nach obiger Gruppierung übrigbleibenden cerebralen Kinderlähmungen, SABIN-FELDMAN-Syndrom, psychotische Zustände, Tic-Krankheit usw.

Ergebnisse.

Zunächst sei eine Übersicht der Titer-Befunde bei den verschiedenen Gruppen nach obiger Aufteilung gegeben:

Tabelle 1.

	Anzahl der Kinder	Gesamtzahl der Titer von 1:160+ (O oder H) und höher	Titer von 1:160+ mit		Titer von 1:320+ u. höher mit	
			KBR pos.	KBR neg.	KBR pos.	KBR neg.
Gesunde Kinder	56	3	2	—	1	—
Erkrankungen des ZNS:						
1. Ätiologisch geklärte . . .	27	4	1	1	—	2
2. Ätiologisch wahrscheinlich geklärte	14	1	—	—	—	1
3. Hemmungsmißbildungen u. grobe Entwicklungsstörung.	9	—	—	—	—	—
4. Ätiologisch Unklare	87	43	10	5	14	14
Andere Krankheiten	256	59	26	8	12	13
Summe	449	110	39	14	27	30

Etwa ein Viertel aller Probanden wiesen also Titer auf, die bisher für erhöhte oder Grenztiter gelten, und fast $^1/_8$ aller Kinder sogar Titer von 1:320+ und darüber! In einer kürzlich erschienenen Mitteilung berichtet POTEL über serologische Untersuchungen bei Rindern, Schweinen, Pferden, Hunden, bei denen er ebenfalls eine große Zahl hoher Titer fand. Gewiß stellt unser Krankengut eine Auslese dar und mag über die Häufigkeit solcher Titer in der übrigen Population noch wenig besagen. Dennoch taucht angesichts derartiger Feststellungen in erster Linie die Frage nach Spezifität der Titer auf. Neuerdings beschreibt SEELIGER in Verfolgung dieser Frage gekreuzte Agglutinationen mit gewissen Enterokokken-Antigenen; von nennenswerter praktischer Bedeutung für die Bewertung

der *Listeria*-Titer ist dies wohl kaum. Auch an andere Keime, wie z. B. Staphylokokken, wäre ursächlich zu denken; aber wir sahen in 5 Fällen von Staphylokokken-Bakteriämie nur negative *Listeria*-Titer. Wie weiter unten zum Ausdruck kommt, lieferte unser Material eher Argumente *für* die Spezifität dieser Titer, von denen *die meisten als früh erworbene Resttiter* aufzufassen sind. In diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß es sich ganz überwiegend um O-Titer handelt.

Abb. 2 zeigt die Häufigkeit hoher O- und H-Titer (1:160+ und höher) in den Altersgruppen. In unserem Krankengut ist eine rasche Zunahme solcher Titer in den beiden ersten Lebensjahren zu bemerken. Bei der Auswahl des Materials und dem praktischen Fehlen normaler Vergleichspersonen derselben Altersgruppen ist der Wert dieser Feststellung begrenzt. Für die Frage der „Zunahme" hoher O-Titer in den ersten 2 Lebensjahren ist auch zu berücksichtigen, daß, wie unten ausgeführt, ein großer Teil bei Cerebralschäden gefunden wurde. Ein Zurückbleiben in der geistigen Entwicklung wird aber von der Umgebung gewöhnlich erst im späteren Säuglingsalter oder im zweiten Lebensjahr bemerkt, worauf es dann zur Einweisung in die Klinik kommt. Eher ist hier schon der große Anteil hoher H-Titer (Abb. 2) im Sinne einer Frühinfektion deutbar, zumal wir in letzteren Fällen immer wieder bestimmte akute Krankheitsbilder sahen, die im wesentlichen für die *Listeria*-Infektion des Menschen oder einiger Jungtiere bereits beschrieben sind. Die Bevorzugung kleiner Kinder steht im Einklang mit dem, was von der Listeriose bei Mensch und Haustier bislang bekannt ist. Die höheren Resttiter zeigen in unserem Material schon im Kindesalter einen allmählichen prozentualen Rückgang.

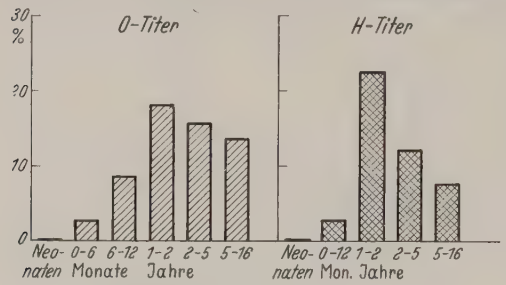


Abb. 2. Häufigkeiten hoher *Listeria*-Titer in den Altersgruppen.

Das Kontingent der Gesunden ist in unserem Material so klein, daß eine Gegenüberstellung der Befunde mit denen bei den Kranken unzulässig erscheint. Bemerkenswert ist vielleicht, daß unter den 39 gesunden Neugeborenen bei 36 ausschließlich negative Titer und nur bei dreien O-Titer von 1:40 + neben Titern von 1:80 + der Mütter gefunden wurden.

Obwohl sich auch die hohen Titer bei den „anderen Krankheiten" auf einige bestimmte Krankheitsgruppen zu konzentrieren scheinen, ist eine Beurteilung erst an größerem Material möglich.

Schon unabhängig von der Aufgliederung der Erkrankungen des ZNS in obige 4 Gruppen ergibt sich eine einwandfreie statistische *Häufung höherer Titer bei den Erkrankungen des ZNS* überhaupt (Tabelle 2).

Die Differenz der Anteile[1] beträgt $D = \frac{48}{137} - \frac{62}{312} = 0{,}152$, ihr mittlerer Fehler $\sigma_D = 0{,}0441$, der dreifache Wert des mittleren Fehlers ist also kleiner als die Differenz.

Man könnte einwenden, daß möglicherweise cerebral geschädigte Kinder überhaupt aus irgendwelchen Gründen hohe *Listeria*-Titer haben.

Tabelle 2.

	Aggl. Titer (O oder H) 1:160+ und höher	Aggl. Titer (O oder H) 1:80+ und darunter	Summe
Erkrankungen des ZNS . .	48	89	137
Andere Probanden	62	250	312
Summe	110	339	449

Hiergegen spricht aber, daß unter den gesamten Erkrankungen des Zentralnervensystems eben nur jene eine Gruppe, nämlich die „unklarer Ätiologie" diese Besonderheit aufweist, während alle übrigen Erkrankungen des ZNS in ihrem Anteil an erhöhten Titern sogar weit hinter dem Durchschnitt des gesamten Materials zurückbleiben, denn sie zeigen nur 10% gegenüber 24,5% solcher Titer bei den gesamten Probanden (s. Tabelle 1).

Es sei noch kurz auf einige Fälle der Gruppen 1 und 2 der Erkrankungen des ZNS in Tabelle 1 mit hohen *Listeria*-Titern eingegangen. Es handelt sich hierbei nämlich um gesicherte und serologisch wahrscheinliche Toxoplasmosen. Beide Krankheiten könnten offenbar im selben Milieu bevorzugt erworben werden; Schafe, Rinder, Schweine, Hunde, Hühner und andere Haustiere werden für die Toxoplasmose als Infektionsträger angesehen und bei den gleichen Tieren scheint die Listeriose nicht selten zu sein. An die Möglichkeit der Mischinfektion ist also zu denken.

Stellt man die hohen Titer bei der einen Gruppe der 87 Kinder mit *cerebralen Krankheitsbildern unklarer Ätiologie* (Krkh. ZNS unkl. Ätiol.) denselben Titern bei allen restlichen Probanden gegenüber, so ergibt sich das Bild der Tabelle 3 (Berechnung wie oben):

[1] Hier und im folgenden wird der „Fehler der Differenz" stets nach der von Erna Weber angegebenen strengen Formel errechnet, die auch für kleine Beobachtungszahlen Gültigkeit hat:

$$\sigma_D = \sqrt{p \cdot q \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}$$

s. hierzu E. Weber: Grundriß der Biolog. Statistik f. Naturwissenschaftler und Mediziner. Jena: G. Fischer 1948, p. 155.

Tabelle 3: *Agglutinationstiter O oder H von*

	1:640+ u. höher	1:320+	1:160+	1:80+ u. darunter einschl. neg. Titer	Summe
Krkh. ZNS unkl. Ätiol. .	12	16	15	44	87
alle übrigen Probanden . .	6	23	38	295	362
Summe	18	39	53	339	449
Differenz der Anteile[1]:	0,121	0,242	0,309	—	—
Fehler der Differenz:	0,0235	0,0398	0,0514	—	—

Das Verhältnis der Anteilsdifferenz zum Fehlen dieser Differenz liegt in allen 3 Fällen in derselben Größenordnung, woraus man schließen kann, daß für Titer von 1:160+ aufwärts die bevorzugte Zusammenordnung mit der Gruppe ätiologisch unklarer Erkrankungen des ZNS keine Akzentuierung bei höheren und höchsten Titern bekommt. Man kann also die Spezifität der Titer 1:160+ im großen und ganzen nicht anzweifeln, ohne damit zugleich auch die weit höherer Titer in Frage zu stellen.

Tabelle 4.

	Aggl.-Titer (O oder H) 1:160+ und höher	Aggl.-Titer (O oder H) 1:80+ und darunter einschl. neg. Titer	Summe
Krkh. ZNS unkl. Ätiol.	43	44	87
Übrige Erkrankungen des ZNS . .	5	45	50
Summe	48	89	137

Differenz der Anteile $D = 0{,}394$
Fehler der Differenz $\sigma = 0{,}0850$

Auch ein Vergleich der Krankheiten des ZNS unklarer Ätiologie mit den übrigen Erkrankungen des ZNS hat trotz relativ kleiner Zahlen statistisch genügende Beweiskraft für die Häufung hoher Titer innerhalb dieser Gruppe (Tabelle 4).

So wenig wir über die Epidemiologie der Listeriose wissen, so ist doch aus dem bisherigen bekannt, daß mit einer bevorzugten Erkrankung ländlicher Teile der Bevölkerung zu rechnen ist. In unserem Gesamtmaterial

[1] Zur Berechnung der Differenzen und ihrer mittleren Fehler wurden jeweils die positiven Titer der entsprechenden Verdünnungsstufe und der höheren Verdünnungsstufen addiert und allen niedrigeren Titern gegenübergestellt.

besteht tatsächlich eine beweiskräftige *Häufung aller Titer von 1:160+ und darüber bei den Kindern ländlicher Herkunft* (Tabelle 5).

Tabelle 5: *Agglutinationstiter von:*

	1:640+ u. höher	1:320+	1:160+	1:80+ u. darunter einschl. neg. Titer	Summe
Kinder vom Land	14	28	31	160	233
Kinder aus der Stadt . .	4	11	22	179	216
Summe	18	39	53	339	449
Differenz der Anteile . .	0,0416	0,111	0,142	—	—
Fehler der Differenz . . .	0,0185	0,0315	0,0407	—	—

Bei den Titern 1:640+ sind die Zahlen allerdings zu klein, um genügende Beweiskraft zu besitzen.

Auch die insgesamt 39 H-Titer ab 1:160+ und höher gesondert betrachtet (daneben fanden sich O-Titer verschiedener Höhe), verteilen sich auf Land und Stadt wie in Tabelle 6.

Tabelle 6.

	H-Titer von 1:160+ und höher	H-Titer von 1:80+ u. darunter einschl. neg. Titer	Summe
Kinder vom Land	30	203	233
Kinder aus der Stadt . .	9	207	216
	39	410	449

Differenz $D = 0{,}0870$ und $\sigma_D = 0{,}0266$.

Dieselbe Milieugebundenheit hoher Titer ist aber nicht nur im Gesamtmaterial, sondern auch innerhalb der Gruppe der „Krankheiten des ZNS unklarer Ätiologie" erkennbar (Tabelle 7).

Die Differenz der Anteilsquotienten beträgt $D = 0{,}431$, der mittlere Fehler dieser Differenz $\sigma_D = 0{,}1016$, die Differenz ist also schon für unser relativ kleines Material groß genug, um zu zeigen, daß sich diese Gruppe wesentlich aus Landkindern zusammensetzt.

Im weiteren soll gezeigt werden, daß sich neben der Milieubindung auch eine *jahreszeitliche Gebundenheit* errechnen läßt. Dies gilt naturgemäß nicht für lange bestehende Resttiter. In der Hälfte der Fälle wurden die hohen O-Titer in der Gruppe

der ätiologisch unklaren cerebralen Bilder kontrolliert, in einzelnen Fällen in Abständen bis zu 10 Monaten. Wir fanden sie entweder gleich hoch oder um eine Verdünnungsstufe schwankend. Wir haben zudem eine Reihe solcher Probanden mit Aureomycin oder Terramycin oder mit Penicillin und Supronal kombiniert über

Tabelle 7.

	Aggl.-Titer 1:320+ und höher	Aggl.-Titer 1:160+ u. darunter	Summe
Krkh. ZNS unkl. Ätiol.:			
vom Land	25	24	49
aus der Stadt . . .	3	35	38
Summe	28	59	87

8 bis 14 Tage behandelt und sahen bei den meisten keine Beeinflussung der Titer, bisweilen einen Titeranstieg, zweimal jedoch Abfall der Titer zur Norm. Bei anderen als den hier besprochenen und zwar bei akuten Krankheitsbildern sahen wir mit und ohne Behandlung mit Abklingen der klinischen Erscheinungen auch ein Absinken der O-Titer auf niedrige Resttiter von 1:40+ allenfalls 1:80+. Bei Gegenüberstellung aller im „biologischen Winter“[1] gefundenen O- und H-Titer von 1:160+

Tabelle 8.

	H-Titer 1:160+ u. höher wenn H-Titer ≧ O-Titer	negative und übrige H-Titer	Summe
3 Wintermonate	23	94	117
9 Monate des übrigen Jahres	7	325	332
Summe	30	419	449

Die Differenz beträgt $D = 0{,}176$,
ihr mittlerer Fehler $\sigma_D = 0{,}269$.

und höher und derselben Titer, soweit sie im restlichen Teil des Jahres erhoben wurden, fand sich wie zu erwarten, bei Berücksichtigung *aller* Titer keinerlei jahreszeitliche Häufung. Dies spricht für die Natur dieser Titer im großen und ganzen als Resttiter; es handelt sich auch zahlenmäßig im wesentlichen um O-Titer (s. o.). In 30 Fällen fanden sich H-Titer von 1:160+ und höher neben gleich hohen oder niedrigeren O-Titern (die H-Titer neben höheren O-Titern wurden nicht berücksichtigt), d. h. ein Befund, der im Sinne einer frischen Injektion zu deuten wäre. Für diese Gruppe ist eine *Winterhäufung* deutlich zu erkennen (Tabelle 8).

[1] Der biologische Winter ist der Zeitraum von 1½ Monaten vor dem 21. Dezember bis 1½ Monate danach. Siehe hierzu bei DE RUDDER: Grundriß einer Meteorobiologie des Menschen. Dieser Verlag 1952, p. 136.

Die Ergebnisse bezüglich der *Komplementbindungsreaktion* (KBR) seien kurz angeführt:

Man findet im Material eine statistisch deutliche Häufung positiver KBR von 1:5+ und höher gerade neben hohen O-Titern (1:320 + und höher) jenseits der dreifachen mittleren Fehlerbreite.

Eine solche Häufung positiver KBR wie oben ist mit geringerer aber ausreichender Signifikanz auch für O-Titer von 1:160+ und höher zu errechnen (s. Tabelle 1).

Bei 14 von 449 Probanden war eine positive KBR von 1:5 (+) bis 1:10+ (letzteres zweimal) neben negativen Agglutinationstitern zu sehen. Wie weit hierbei die KBR unspezifischer Natur ist, bleibt für die nicht kontrollierten Einzelfälle offen, da auch mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß die KBR zeitlich vor der Agglutination positiv werden kann. Immerhin sahen wir auch bei kontrollierten Fällen schwach positive KBR bis 1:5+ ohne nachfolgende positive Agglutination.

Bezüglich der Verteilung auf das Krankengut folgt die in höheren Verdünnungsstufen noch positive KBR den höheren Agglutinations-Titern in dem Sinne, daß die oben dargelegten Verknüpfungen durch Beiziehung der KBR zur Bewertung keine Änderung erfahren.

Die gleichzeitige Kontrolle der serologischen Befunde bei Mutter und Kind haben wir nicht regelmäßig genug durchführen können, um ein rechnerisch brauchbares Ausgangsmaterial zu haben. Die absoluten Zahlen seien aber hier angeführt:

Bei Stadtkindern fanden wir nie positive Titer, wenn die Mütter negative zeigten (7 Fälle), bei Landkindern stets hohe Titer, wenn die Mütter dieser Kinder hohe Titer hatten (9 Fälle). Bei 6 Müttern aus der Stadt mit hohen positiven Titern fanden wir jedoch 3 Kinder mit negativen Titern, auf dem Lande bei 9 Müttern mit Normaltitern (bis 1:80+ Aggl.) andererseits 5 Kinder mit hohen Titern. Unter hohen Titern ist in diesem Zusammenhang nur von Titern ab 1:320 + gesprochen. Anscheinend besteht also auf dem Lande eine Möglichkeit, daß Kinder hohe Titer früh erwerben.

Eine erkennbare Differenz in der Verteilung höherer Titer auf die *Geschlechter* ist unter unseren Probanden nicht zu errechnen.

Klinische Beobachtungen.

Nach den obigen Ausführungen wäre eine Gruppe von 23 (bei Bewertung nur der Titer von 1:320+ und darüber) bzw. von 43 (bei Einschluß der Titer von 1:160+) Probanden mit ätiologisch sonst unklaren Erkrankungen des ZNS herausgestellt. Diese Patientengruppe zeigt im wesentlichen zwei bisher erkennbare klinische Charaktere, einmal postencephalitische Restzustände und zweitens Bilder einer subakuten Psychose.

Es handelt sich im ersteren Falle um *cerebrale Kinderlähmungen*, zum Teil mit spastischen Paresen, fast immer aber um Kinder mit schon deut-

lich verzögerter statischer Entwicklung. Choreiforme, teils auch athetoide Bewegungstypen waren im Krankengut vertreten. Die meisten dieser Kranken waren eher inaktiv und stumpf und zeigten mehr oder weniger ausgesprochenen Schwachsinn. Krampfneigung wiesen vorwiegend die schwereren Fälle auf. Pneumencephalographisch bot die überwiegende Mehrzahl nur maßvoll und meist seitendifferent erweiterte Ventrikelsysteme, bisweilen mit betonter Beteiligung des dritten Ventrikels auf. Faßbare Liquorzirkulationsstörungen fehlten ebenso wie Zeichen einer Druckerhöhung. Ophthalmoskopisch war kein pathologischer Befund zu erheben.

Zum anderen sahen wir in 3 weiteren Fällen das Bild einer *Psychose im Kleinkindesalter*, ähnlich der, die der Verfasser schon in 2 Fällen schilderte. Wir sahen bei einem Kinde Schreianfälle, Aggressivität, rastlose Zerstörungssucht, Schlaflosigkeit, und eine Pneumencephalographie ergab Vergrößerung des dritten Ventrikels etwa ein halbes Jahr nach Beginn der Erscheinungen. Bei einem anderen Kinde handelte es sich um Wesensänderung mit Abnahme des Interesses, Stillstand in der Sprachentwicklung, Stereotypismen, und gelegentlichen Zornattacken; derVater des Kindes sprach von einem „plötzlich aufgetretenen Schwachsinn". Das dritte Kind zeigte neben einer Veränderung im Verhalten zur Umgebung und Spielunlust plötzlich auftretende Schreianfälle, die von der Mutter als „Angst vor etwas, das nicht da war" empfunden wurden. Alle 3 Kinder hatten lange Zeit intermittierende Temperaturen ohne sonstige greifbare Befunde. Eines der früher beschriebenen Kinder zeigte bei einer Nachuntersuchung 12 Monate nach der Entlassung einen ungeschickten breitbeinigen Gang und Antriebsarmut.

Auf besondere kasuistische Darstellungen sei mit Rücksicht auf die unvollständige Beweisführung für die Ätiologie vorerst verzichtet.

Anamnestisch erhielten wir in einer Reihe von Fällen Hinweise, die im Sinne einer Listeriose bei Tieren in der Umgebung sprechen könnten. So wurde mitunter das Auftreten von Listeriose verdächtigen Krankheitsbildern bei Hühnern und Rindern des eigenen Haustierbestandes geschildert und zeitlich fielen diese Tiererkrankungen mit der Schwangerschaft oder ersten Säuglingszeit der Probanden zusammen; die Mütter hatten kranke Tiere bisweilen selbst ausgeweidet.

Zusammenfassung.

Auf Grund des dargelegten statistisch beweiskräftigen Materials ergibt sich, daß Kinder mit ätiologisch anderweitig bisher nicht zu klärenden Cerebralschäden hohe *Listeria*-Agglutinationstiter und oft auch Komplementbindungstiter aufweisen. Die Titer sind mit großer Wahrscheinlichkeit relativ konstante Resttiter. Das Krankheitsbild dieser Kinder, die

vorwiegend vom Lande stammen, zeigt gewisse klinische Gemeinsamkeiten, die weitgehende Parallelen in der Veterinär-Medizin finden. Eine Reihe rechnerischer Anhaltspunkte spricht für die Spezifität von Listeria-Titern.

Literatur.

Gill, D. A.: Austral. Vet. J. **87**, 60 (1931). — Graham, R., H. R. Hester and N. D. Levine: Ann. Meet. Ohio Vet. Med. Ass. **1941**, 8. — Gray, M. L., and G. R. Moore: North Amer. Vet. **34**, 99 (1953). — Kiehl, W.: Kinderärztl. Prax. **22**, 292 (1954). — Lang, K.: Mschr. Kinderheilk. **103**, 17 (1955). — Martinek, R.: Dtsch. Gesundheitswes. **9**, 1111 (1954). — Pallaske, G.: Z. Inf., paras. Krkh. u. Hyg. d. Haustiere **59**, 125 (1943). — Potel, J.: Dtsch. Gesundheitswes. **99**, 125 (1953). — Schmitz, U.: Virchows Arch. **324**, 438 (1953). — Seeliger, H.: „Listeriose", J. Ambrosius Barth 1955. — Z. Hyg. **141**, 15 (1955). — Timofeewa, A. N., E. D. Schkurko et M. S. Udalzowa: Korsakowsches J. Neuropathol. Psych. **53**, 625 (1953) (russ.). — Vacek, R., u. R. Benda: Pediatr. Listy **9**, 107 (1954) (tschech.). Ref.: O. Ruziczka: Zbl. Kinderheilk. **1954**, 147.

Dr. K. Lang, Universitäts-Kinderklinik, Bonn, Koblenzer Straße 119.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 340—350 (1955).

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln
(Direktor: Prof. Dr. E. Leupold).

Organveränderungen bei interstitieller, plasmacellulärer Pneumonie*.

Von

A. Goebel, W. Oehlert, G. Rudolph und P. Schneppenheim.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. Februar 1955.)

Die interstitielle Pneumonie galt noch etwa vor 70 Jahren als eine für die connatale Lues spezifische Lungenveränderung. Durch zahlreiche Mitteilungen (Lange, Wätjen, Hook, Feyrter, Lauche, Honecker u. a.) wurden erstmalig interstitielle Lungenveränderungen bekannt, als deren Ursache eine Lues connata nicht in Frage kam.

Die *interstitielle, plasmacelluläre Pneumonie* (ipP) der Säuglinge ist seit den Untersuchungen von Benecke, Ammich, Roulet, Giesenbauer und Asteroth als festumrissenes Krankheitsbild bekannt.

Auf Grund pathologisch-anatomischer Ergebnisse wurde dann vor allem von Nitschke, Muralter, Tobler und Brieger das klinische Verlaufsbild herausgestellt. Die *charakteristischen Symptome* der sich schleichend entwickelnden Krankheit sind: *Hochgradige Atemnot, Tachypnoe, Cyanose* und *Hautblässe.*

Die klinischen Erfahrungen (de Rudder, Bennholdt-Thomsen[1] u. a.) führten zu der Erkenntnis, daß es sich bei der ipP um eine Infektionskrankheit handeln müsse. Umfassende Untersuchungen von Bieling und Weisse lassen an eine Virusätiologie denken. Heinlein hält verschiedene Ursachen für möglich. Giese, Vanec u. Jirovec fanden in den Lungen an ipP gestorbener Kinder Erreger, die von dem ersteren als Pilze, von den anderen als Protozoen gedeutet wurden. Unter Berücksichtigung einer für das frühe Kindesalter typischen Entzündungsreaktion, besonders bei Frühgeburten (Hamperl), wurden bisher 3 Gruppen von *Erregern* für das Entstehen der ipP verantwortlich gemacht: 1. Protozoen (Vanec u. Jirovec, Herzberg, Bachmann); 2. Vieren (Bieling, Weisse, Schwenkenbecher-Heimendahl); 3. Pilze (Giese).

Die Wichtigkeit der endgültigen Klärung der Erregerfrage geht aus der Tatsache hervor, daß die angewandten *therapeutischen* Maßnahmen (Kurzwellenbehandlung, Röntgenbestrahlung der Lungen, Sulfonamide, Antibiotica, Sexualhormone, Vitamine, protozoenwirksame Medikamente,

* Nach Vorträgen vor der Medizinischen Gesellschaft in Köln am 15. 2. und 15. 11. 1954.

[1] Herrn Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen sind wir für die Überlassung klinischer Unterlagen zu großem Dank verpflichtet.

Nebennierenrindenhormone und auch die Sauerstoff- und Ruhebehandlung) den Krankheitsverlauf nicht entscheidend beeinflussen konnten. Auf den *prophylaktischen* Wert der Luftentkeimung mit Hilfe der UV-Raumausstrahlung haben insbesondere Tobler u. Bachmann hingewiesen.

Wenn auch der Pathologe zur Erregerfrage einen entscheidenden Beitrag nicht zu leisten vermag, so werden doch von ihm gefundene morphologische Veränderungen an den Körperorganen wertvolle Hinweise für das thearapeutische Handeln und für die Deutung des klinischen Zustandsbildes liefern können. Aus diesem Grunde erscheint es uns wichtig, neben den Lungenveränderungen die *Ergebnisse systematischer Untersuchungen an den übrigen Körperorganen* von 34 Sektionsfällen mitzuteilen. Zum besseren Verständnis der von uns gefundenen Organveränderungen soll noch einmal kurz auf die wesentlichsten Strukturveränderungen der *Lungen* hingewiesen werden.

Schon bei der *Sektion* fällt die Steifheit der bei der Eröffnung des Brustraumes nicht zurücksinkenden, schweren und großen Lungen auf. Das Zwerchfell steht tief. Der Pleuraüberzug ist glatt. Bei der Betrachtung der hell-grau-rötlichen Schnittfläche zeigen alle Lappen ein leberähnliches Aussehen mit hervorquellenden, schaumig-körnigen, abstreifbaren Massen. Nur in den Spitzen- und Randpartien finden sich je nach Ausdehnung des Prozesses noch beatmete Lungenbezirke. In den Bronchien beobachtet man schaumigen Inhalt und zähen, fadenziehenden Schleim. Die kleineren und größeren Gefäße sind prall mit flüssigem, dunkelroten Blut gefüllt. Die Hiluslymphknoten sind wenig vergrößert. Als Ausdruck der hochgradigen Einschränkung der Atemfläche und der damit verbundenen forcierten Atmung finden wir in einigen Fällen ein interstitielles Emphysem der Lungen mit teilweisem Übergreifen auf das Mediastinum.

Bei der *histologischen* Untersuchung sind die Alveolarräume luftleer; dazwischen liegen einige überblähte Alveolen. Die interalveolären Septen sind verbreitert. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß die Verbreiterung durch eine pralle Blutfülle der knopfförmig in die Alveolarlichtung vorspringenden Capillaren und durch eine Vermehrung von Histiocyten, Lymphocyten und Plasmazellen bedingt ist. Die teilweise erweiterten Alveolarräume sind bei Hämatoxylin-Eosinfärbung mit blaurötlich tingierten, körnig-wabigen Massen angefüllt, in denen die Pneumocystis Carinii gefunden wurde. Weiter liegen in den Alveolen abgeschilferte und einzelne verfettete Alveolarepithelien.

Diese makroskopischen und mikroskopischen Befunde geben die Erklärung für die klinischen Symptome der *hochgradigen Atemnot infolge weitgehender Einschränkung der Atemfläche*. Wichtig erscheint uns, auf bisher bei diesem Krankheitsbild nicht beachtete Veränderungen am arteriellen Gefäßsystem der Lungen hinzuweisen (Abb. 4a), die sich auch in allen anderen von uns untersuchten Organen in wechselnder Stärke beobachten ließen. Sie sollen später noch gesondert besprochen werden.

Infolge der erheblichen Einschränkung der Atemfläche mit Verbreiterung des Zwischengewebes kommt es zu einer Einengung der Lungen-

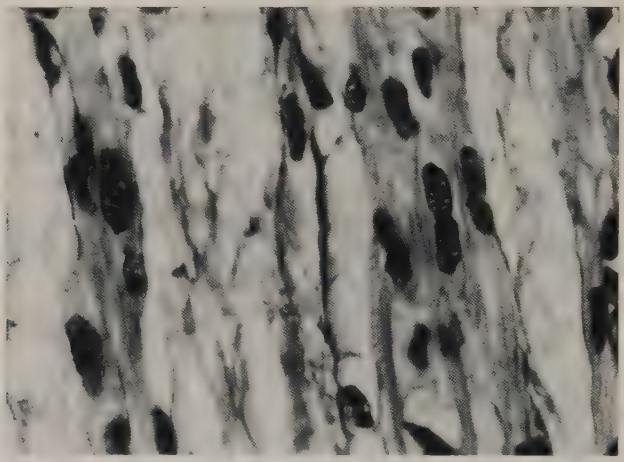


Abb. 1a.

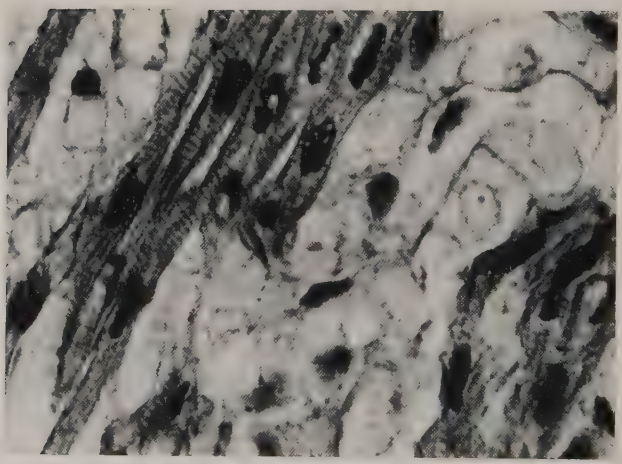


Abb. 1b.

Abb. 1a u. b. Auflösung und Schwund von Herzmuskelfasern. a Verschiedene Stadien der Muskelfaserauflösung: Ausweitung perinucleärer Höfe, kleinere und größere Vacuolen in den Muskelfasern, Zusammenfließen von Vacuolen („Röhrenfaser"), Nekrose ganzer Herzmuskelfasern. HE-Färbung. (Verg. 1000fach.) b In nekrotischen Bezirken noch intakte Muskelfasern. Masson-Trichrom-Färbung (Modifikation n. Goldnèr) (Vergr. 1000fach).

strombahn und einem beträchtlichen Druckanstieg im kleinen Kreislauf. Bei der Sektion des Brustkorbes fallen prall gefüllte große Körpervenen auf. Am *Herzen* sind der rechte Vorhof und das rechte Herzohr weit, besonders im Vergleich zum linken Herzen. Die Ausflußbahn der rechten Kammer ist vorgebuckelt. Diese makroskopischen Beobachtungen sind

Hinweise auf das dem Kliniker bekannte Herzversagen, wofür sich auch aus dem Elektrokardiogramm Anhaltspunkte ergeben. Die Veränderungen im EKG werden aber kaum Aufschluß über die Schwere der Herzmuskelschädigung geben.

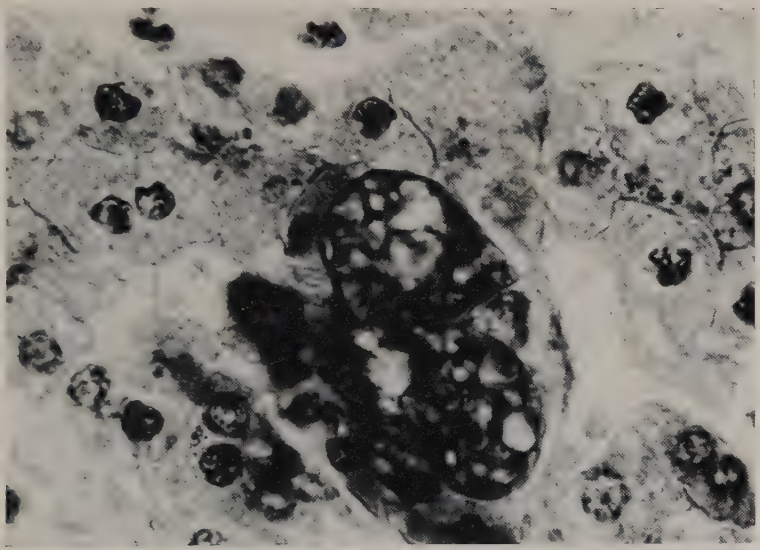


Abb. 2. Vacuolisierte „Riesenzellen" in der Leber. HE-Färbung. (Vergr. 1000fach.)

Im *histologischen* Bild der Übersichtsvergrößerung findet sich in allen Herzabschnitten (Kammer und Vorhöfe) eine Auflockerung der Herzmuskelstruktur.

Bei der stärkeren Vergrößerung erkennt man, daß diese Auflockerung durch Defekte und Substanzverluste des Muskelgewebes hervorgerufen wird. Am stärksten ist sie in der Muskulatur des rechten Ventrikels ausgeprägt. Derartige Defekte finden sich an den unterschiedlichsten Stellen und erreichen Ausdehnungen, die der Breite von 15 und mehr Muskelfasern entsprechen. Innerhalb dieser Bezirke lassen sich an Stelle von Muskelfasern nur noch mehr oder weniger erhaltene Sarkolemmschläuche („Röhrenfasern" Becker, V.) erkennen, in denen manchmal noch gekammerte Hohlräume mit Herzmuskelkernen sichtbar sind. Von einer Ausweitung perinukleärer Höfe über Vacuolenbildungen bis zur völligen Auflösung von Muskelfasern finden sich alle Übergänge (Rudolph) Abb. 1a. u b.).

Ähnliche Veränderungen sind auch an der stark belasteten Muskulatur des Zwerchfells nachweisbar.

Die Gefäßveränderungen im Herzen sind besonders auffällig und finden sich an Arterien und Arteriolen (Abb. 4c). In gleicher Weise werden sie auch an Aorta und Art. pulmonalis beobachtet.

Als Folge der erschwerten Atmung finden sich an der glatten Oberfläche der *Leber* häufig Respirationsfurchen. Die Einflußstauung am Herzen führt zur Blutstauung und zu einer mäßigen Vergrößerung der Leber.

Bei der *feingeweblichen* Untersuchung ist die Blutstauung an der Blutfülle der erweiterten Capillaren und Zentralvenen erkennbar. Die gleichzeitig vorhandene Verbreiterung der pericapillären Lymphspalten, in denen lockere, rötlich gefärbte Massen liegen, ist der Ausdruck eines Leberödems, worauf makroskopisch schon die feuchte Schnittfläche der Leber hinweist. Auffallend ist weiterhin eine feinmitteltropfige Verfettung zentral gelegener Leberzellen. Glykogen und Eisen können nur in geringer Menge in der Leber histochemisch nachgewiesen werden. Im Cytoplasma einzelner Leberzellen werden kleine, fettfreie, kernnahe Vacuolen

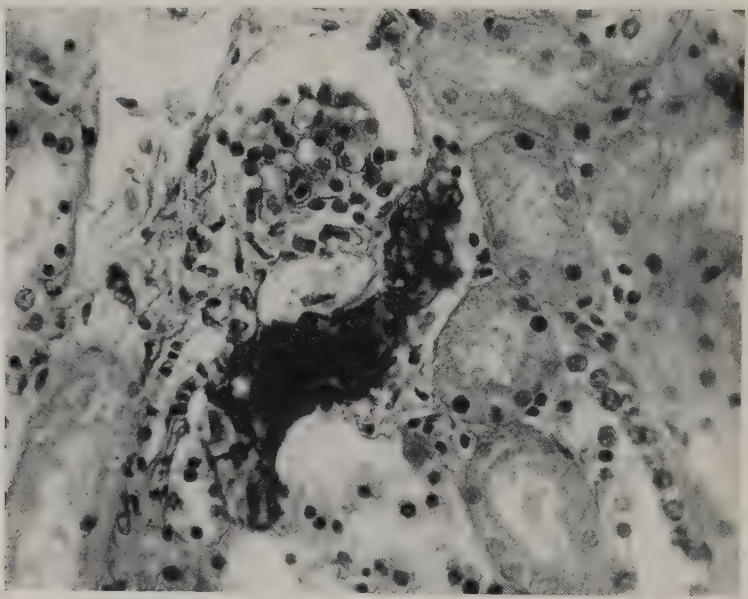


Abb. 3. Verkalkung glomerulusnaher Harnkanälchen. HE-Färbung. (Vergr. 450fach.)

gefunden. Einzel- und Gruppennekrosen von Leberzellen sind selten. Gelegentlich fallen auf das Vielfache vergrößerte Leberzellen auf, die in Gruppen gelegen sind und in deren Vacuolen Eiweiß- und Polysaccharidkörner nachzuweisen sind (Abb. 2). Ferner sind auch in der Leber Gefäßveränderungen an den Arterien des periportalen Bindegewebes vorhanden (Abb. 4b).

An den *Nieren* ist makroskopisch nur eine Blutstauung feststellbar.

Mikroskopisch werden die gleichen Gefäßveränderungen wie an den anderen Organen beobachtet. Daneben können etwa in einem Drittel der Fälle überwiegend in der Rinde verkalkte Epithelien glomerulusnaher Harnkanälchen (Abb. 3), Kalkzylinder und in einzelnen Fällen nicht verkalkte aber völlig nekrotische Epithelien von Harnkanälchen gefunden werden. Gelegentlich sind um diese verkalkten Epithelien flache, epithelähnliche Zellen vorhanden, eine Veränderung, die man wohl als regeneratorischen Vorgang deuten darf. An den Glomeruli wird außer einer Hyperämie der Schlingen kein krankhafter Befund festgestellt.

Die geringgradig vergrößerte *Milz* ist relativ fest, ihre Oberfläche ist glatt. Die Follikel sind deutlich sichtbar.

Bei der *histologischen* Untersuchung findet sich eine herdförmige Blutstauung mit meist hyperplastischen Lymphfollikeln, in deren Zentren sich eine Vermehrung von Reticulumzellen nachweisen läßt. Das Pulpareticulum ist vermehrt; in ihm finden sich kleinere und größere optisch leere Vacuolen. Die Sinusendothelien sind verquollen. Auf die auch bei diesem Organ vorgefundenen Gefäßveränderungen wird weiter unten eingegangen.

Wegen der zentralen Stellung der *Nebenniere* im innersekretorischen System soll im Rahmen unserer Arbeit dieses Organ besprochen werden.

Zur besseren Beurteilung unserer Befunde wird daran erinnert, daß es im letzten Drittel der Gravidität zu einer Größenzunahme der mütterlichen *und* kindlichen Nebenniere kommt, die durch den in der Schwangerschaft erhöhten mütterlichen Stoffwechsel bedingt ist. Diese Volumenzunahme mit vermehrtem inkretorisch aktiven Rindengewebe benötigt das Neugeborene bei der Kreislauf- und Stoffwechselumstellung und beim Einsetzen der Atmung nach der Geburt. Nach erfolgter Anpassung setzt innerhalb der ersten Wochen zunächst schnell, dann langsamer die Rückbildung der fetalen Rinde ein (Liebegott).

Die Nebenniere an ipP gestorbener Kinder ist größer als die anderer Säuglinge gleichen Alters, weil zu diesem Zeitpunkt die zu erwartende physiologische, postnatale Involution verzögert abgelaufen oder ausgeblieben ist.

In der Nebenniere ist *histochemisch* eine beträchtliche Abnahme der Neutralfette, des Cholesterins und der Carbonyllipoide nachweisbar, die auch durch eine Zunahme der Eosinophilie, eine wabige Umwandlung sowie Auflichtungen des Protoplasmas der Epithelzellstraßen in der Zona fasciculata gekennzeichnet ist. Bei Lupenvergrößerung ist die zonale Gliederung in die drei bekannten Rindenschichten nur schwer erkennbar. Die kleinen Gefäße der inneren Rindenabschnitte weisen eine stärkere Blutfülle auf.

Das von einer noch angedeuteten Markkapsel umgebene Nebennierenmark läßt neben einer Blutstauung Gefäßwandverquellungen und Wanddefekte mit Erytrocytenextravasaten unterschiedlicher Ausdehnung im Markgewebe erkennen. In den Zellinseln des Markes fallen eine Abnahme der chromierbaren Substanzen und Vacuolenbildungen auf. Vereinzelt finden sich besonders an der Mark-Rindengrenze intercellulär gelegene, PAS-positive Kügelchen unterschiedlicher Größe.

Rinde und Mark lassen also Zeichen einer *erhöhten Aktivität* und Übergänge zur *Erschöpfung* erkennen (Schneppenheim).

Wir haben bei der Untersuchung der einzelnen Organe immer wieder auf morphologische Veränderungen an *arteriellen Gefäßen* hingewiesen. Sie sind in wechselnder Stärke an Arteriolen, mittleren und größeren Gefäßen, wie auch an der Körperhaupt- und Lungenschlagader nachweisbar. Bei der *histologischen* Untersuchung fallen vergrößerte und geblähte Endothelien auf. Sie sind aufgerichtet und ragen knopfförmig in die Gefäßlichtung vor. Verschiedentlich lassen sich in ihnen optisch leere Vacuolen erkennen (Abb. 4a). In anderen Gefäßen findet sich nicht nur eine Endothelschwellung, sondern außerdem noch eine Flüssigkeitsdurchtränkung und Homogenisierung tieferer Wandschichten (Abb. 4b). Eine Flüssigkeitsdurchtränkung aller Wandschichten führt an einzelnen Stellen zur völligen *Auflösung der normalen Gefäßstruktur* mit Abhebung des Endothels, Faseratrophie und Hohlraumbildungen. Auch das perivasculäre Bindegewebe ist ödematös aufgelockert (Abb. 4c).

Während bisher das Hauptaugenmerk bei dem Krankheitsbild der interstitiellen, plasmacellulären Pneumonie auf die Lungenverände-

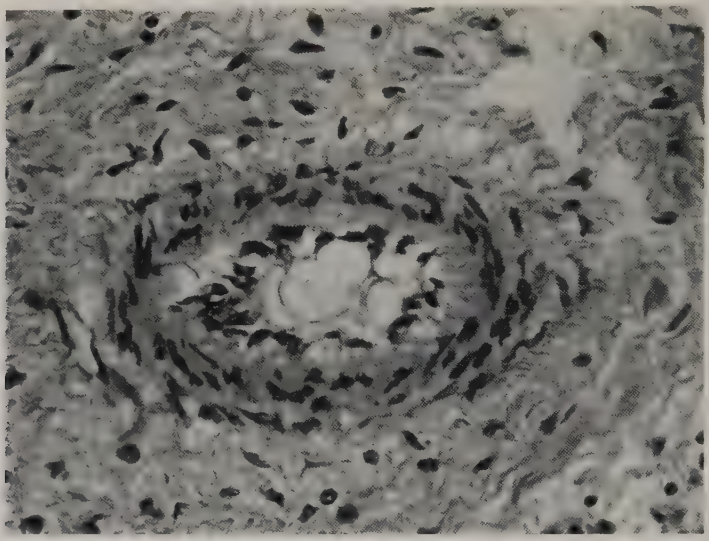


Abb. 4a—c. Arterienwandveränderungen.
Abb. 4a. Endothelquellung (Lunge). HE-Färbung. (Vergr. 450fach.)

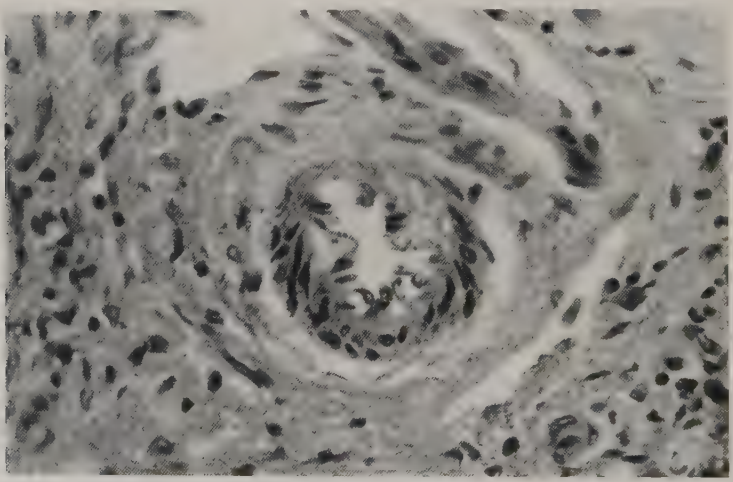


Abb. 4b. Subendotheliales Ödem, Faserhomogenisierung (Leber). HE-Färbung. (Vergr. 450fach.)

rungen gerichtet war, soll hier zunächst einmal festgestellt werden, daß an fast *allen Organen Strukturveränderungen* unterschiedlicher Stärke zu beobachten sind.

Die Lungenveränderungen führen durch Einschränkung der Atemfläche zu einem fortschreitenden *organbedingten Sauerstoffmangel*. Dieser Sauerstoffmangel ist die wesentliche Ursache für Veränderungen an Parenchym und Mesenchym.

Die Gefäßveränderungen müssen als gestaltlicher Ausdruck einer anoxämisch bedingten Permeabilitätsstörung gedeutet werden. Sie sind in gleicher Weise bei experimentellen Untersuchungen über die Wirkung des Sauerstoffmangels von der Büchnerschen Schule immer wieder

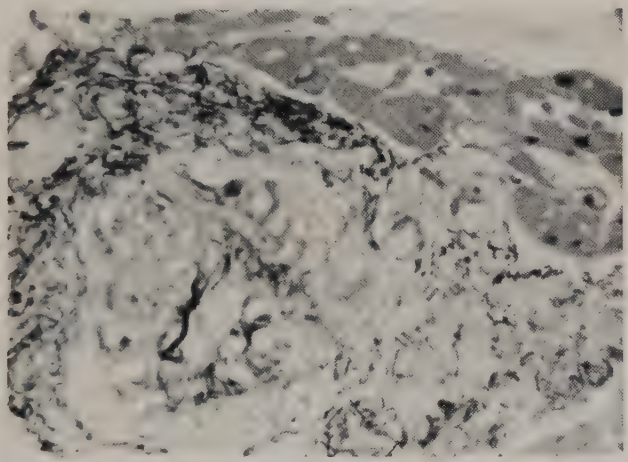


Abb. 4c. Endothelquellung, subendotheliale Vacuolen, Faserhomogenisierung, perivasculäre Ödemseen, Auflösung der Gefäßwandstruktur (Herz). Elastica-van-Gieson-Färbung. (Vergr. 450fach.)

beobachtet worden. Während an den Gefäßen die vermehrte Durchlässigkeit der Endothelschranke Auflockerung des subintimalen Gewebes und Histolyse der Gefäßwand verursacht, bewirkt die gleiche Störung der Permeabilität im Bereich der Capillaren die Exsudation einer mehr oder weniger eiweißreichen Flüssigkeit in die pericapillären Lymphspalten, vor allem der Leber. Führt diese Exsudation im Bereiche der faserigen Substanzen, also in den Arterienwandungen, zu einer Histolyse, so kommt es in den Parenchymzellen zu einer Vacuolisierung des Cytoplasmas (Herz, Leber und Milz). Im Beginn werden diese Vacuolenbildungen als aktive Leistung der Zelle bei einer Sauerstoffnot und einer damit verbundenen Störung im Wasser- und Mineralstoffwechsel der Zelle angesehen. Der Kaliumverlust und der Natriumeinstrom dürften dabei von wesentlicher Bedeutung sein. Teilweise sind diese Vacuolen rückbildungsfähig. Viele der am Herzen gefundenen großen Vacuolen, die zur Auflösung ganzer Herzmuskelfasern führen, sind irreparabel (Rudolph). Ob die beschriebenen Veränderungen allein auf den sich langsam entwickelnden chronischen Sauerstoffmangel

zurückzuführen sind, kann nicht sicher entschieden werden. Es kommt nämlich beim voll entwickelten Krankheitsbild der ipP nach Versagen aller Regulationen zu schweren *Kreislaufkrisen*, kollapsähnlichen Zuständen oder gar zu einem unbeeinflußbaren Kollaps (Weisse), bei dem ähnliche Organveränderungen beschrieben wurden (Meesen).

Einen Hinweis auf die im Verlaufe einer Anoxämie auftretende *Störung im Mineralstoffwechsel* geben die Verkalkungen in den Nieren. Klinische Untersuchungen haben ergeben, daß es parallel zur Schwere der Dyspnoe zu einer Hypercalcämie kommt, die durch regulatorische Umstellungen im Säure-Basenhaushalt erklärt werden kann. Infolge ähnlicher Vorgänge kommt es zu einer Hypochlorämie durch Chlorverschiebung im Blut mit Übertritt von Chlor in die Eythrocyten. Damit sind die Voraussetzungen für die Entwicklung einer nekrotisierenden Nephrose mit sekundärer Inkrustation von Kalksalzen gegeben, die wir bei der ipP beobachten konnten (Büchner, Goebel, Hatano, Lehnberg).

Als Ausdruck einer hypoxämisch bedingten *Störung im Fettstoffwechsel* gilt die Verfettung zentral gelegener Leberzellen (Ulrich), die in fast allen von uns untersuchten Lebern nachweisbar war. Bei den engen Beziehungen des Fettstoffwechsels zum inkretorischen System wäre eine andere Erklärungsmöglichkeit der Leberzellverfettung noch zu diskutieren; aus klinischen Untersuchungen ist bekannt, daß eine länger dauernde Verabreichung von Nebennierenrindenhormonen und ACTH zu einer Verfettung von Leberzellen führt (Laszt). Wir konnten bei der ipP eine erhöhte Aktivität der Nebennierenrinde nachweisen, die ihren Teil zu den teilweise beträchtlichen Verfettungen der Leber beigetragen haben mag.

Bei der Beurteilung des *Eiweißstoffwechsels* müssen seine Labilität im frühen Kindesalter und die bei der ipP häufig vorhandene Dystrophie berücksichtigt werden. Unsere morphologischen Befunde lassen darüber hinaus keine exakten Aussagen zu. Elektrophoresebilder zeigten Abnahme der Albumine und Anstieg der α-Globuline, also unspezifische, entzündliche Veränderungen (Ewerbeck).

Sicher zu erwartende *Störungen im Kohlehydratstoffwechsel*, auf die auch Veränderungen in der Nebennierenrinde hinweisen, sind an unserem Sektionsmaterial, wegen der Unmöglichkeit vor Ablauf von 24 Std zu sezieren, nicht sicher zu beurteilen.

Wenn wir abschließend an Hand morphologischer Zellveränderungen zur *Erregerfrage* Stellung nehmen wollen, dann könnten die „vacuolisierten Riesenzellen" der Leber, in denen PAS-positive Körnchen nachzuweisen sind (Oehlert) als Reaktionsform der Leberzelle auf die *Protozoeninfektion* gedeutet werden.

Es wurden bei einer Protozoenerkrankung (Amöbenhepatitis) vergrößerte und vacuolisierte Leberzellen gefunden (Bock). Bei der ipP wurden in der Lunge, der Leber und im Gehirn verschiedene Reaktionsformen der Pneumocystis Carinii beobachtet, in deren Hülle PAS-positive Polysaccharide nachgewiesen wurden (Zandanell, Bruns, Fasske und Mitarbeiter u. a.).

Andererseits könnten die „Riesenzellen" an eine *Virusinfektion* denken lassen.

Bei der Infektion mit dem Speicheldrüsenvirus (Cytomegalia infantum) werden u. a. auch in der Leber cytomegale Zellen gefunden, die den von uns beobachteten großen Zellen gleichen (Burmester). Seifert hat mitgeteilt, daß 90% der von ihm untersuchten Fälle von ipP mit einer Cytomegalie der Speicheldrüsen kombiniert waren.

Nach Klärung der klinischen Symptomatologie und der morphologischen Veränderungen an den Körperorganen bleibt die für die Prophylaxe und Therapie so wichtige Frage nach der Ätiologie der interstitiellen. plasmacellulären Pneumonie weiterhin offen. Ihre Erforschung wird auch künftig eine wesentliche Aufgabe ärztlicher Bemühungen sein.

Zusammenfassung.

Für das Krankheitsbild der interstitiellen, plasmacellulären Pneumonie werden die Ergebnisse systematischer Untersuchungen an Herz, Lungen, Leber, Nieren, Nebennieren, Milz und am arteriellen Gefäßsystem mitgeteilt.

Als wesentliche Ursache der beobachteten Strukturveränderungen an den Körperorganen und am Gefäßsystem wird der *pulmonalbedingte Sauerstoffmangel* verantwortlich gemacht.

Ätiologie und Pathogenese werden erörtert.

Literatur.

Altmann, H. W.: Frankf. Z. Path. **60,** 376 (1949). — Altmann, H. W., u. H. Schubothe: Beitr. path. Anat. **107,** 3 (1942). — Altmann, H. W., u. H. A. Kühn: Klin. Wschr. **1949,** 44. — Ammich, O.: Virchows Arch. **302,** 539 (1938). — Asteroth, H.: Frankf. Z. Path. **60,** 364 (1949). — Bachmann, K. D.: Münch. med. Wschr. **1954,** 805. — Z. Kinderheilk. **75,** 119 (1954). — Becker, V.: Klin. Wschr. **1954,** 577. — Benecke, L.: Verh. dtsch. Path. Ges. 1939, 402. — Bennholdt-Thomsen, C.: Disk.bemerkung Köln. med. Ges. Nov. 1954. — Zit. n. K. Weisse. — Bieling, R.: Tagg. dtsch. Ges. inn. Med. Karlsruhe, 1943. — „Die Viruskrankheiten des Menschen" 1. Aufl., Leipzig: Johann & Ambr. Barth 1938. — Bienengräber, A.: Zbl. Path. **90,** 447 (1953). — Bock, H. E.: Klin. Wschr. **1947,** 331. — Brieger, H.: Kinderärztl. Praxis **17,** 39 (1949). — Bruns, G.: Zbl. Path. **91,** 168 (1953/54). — Büchner, F.: Fiat, Ber. **70,** Teil **1,** 128 (1948). — Allg. Pathologie. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1950. — Burmester, F.: Virchows Arch. **317,** 165 (1949/50). — Ewerbeck, H.: Mündl. Mitteilung. — Fasske, E., H. König, W. Plettenberg u. H. U. Sauerbrei: Zbl. Path. **91,** 267 (1954/54). — Feyrter, F.: Frankf. Z. Path. **35,** 231 (1927). — Verh. dtsch. Path. Ges. 1938, 414. — Münch. med. Wschr. **1939,** 835. — Giese, W.: Verh. dtsch. Path. Ges. **36,** 284 (1953). — Giesenbauer, W.: Mschr. Kinderheilk. **86,** 111 (1941). — Goebel, A.: Vortrag Tagg. d. Nordwestdeutschen Path. Bad Ems Sept. 1954. — Hamperl, H.: Verh. dtsch. Path. Ges. **1938,** 414. – Klin. Wschr. **1952,** 820. — Hatano, S.:

Beitr. path. Anat. **102**, 316 (1936). – Heinlein, H.: Verh. dtsch. Ges. Path. **36**, 303 (1952). — Herzberg, K.: Z. klin. Med. **145**, 194 (1949). — Herzberg, H., K. Herzberg-Kremmer u. G. May: Klin. Wschr. **1952**, 822. — Arch. exper. Vet. Med. 1953, 78. — Honecker, L.: Frankf. Z. Path. **40**, 477 (1937). — Hoock, H.: Beitr. path. Anat. **77**, 456 (1927). — Jirovec, D., u. J. Vanec: Zbl. Bakt. **158**, 120 (1952). — Lange, B.: Dtsch. Arch. klin. Med. **70**, 342 (1901). — Laszt, L.: Probleme d. Hypophysen-Nebennierenrindensystems, 1. Freiburger Symposion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953, 70. — Lauche, A.: Hdb. spez. path. Anat. u. Hist. v. Henke-Lubarsch. Springer-Verlag 1928, 832. — Lehnberg, O.: Beitr. path. Anat. **105**, 476 (1940). — Liebegott, G.: Verh. dtsch. Ges. Path. **36**, 21 (1952). — Lukes, J., J. Vanec u. D. Jirovec: Ann. paediatr. Basel **180**, 1 (1953). — Luft, U.: Beitr. path. Anat. **98**, 323 (1937). — Meessen, H.: Fiat Ber. Allg. Path. **70**, Teil 1, 162. — Muralter, H.: Arch. Kinderheilk. **125**, 198 (1942); **129**, 104 (1943). — Nitschke, A.: Z. Kinderheilk. **62**, 200 (1941); **64**, 404 (1944). — Oehlert, W.: Beitr. path. Anat., i. Druck. — Pichotka, J.: Beitr. path. Anat. **107**, 117 (1942). — Pliess, G.: Frankf. Z. Path. **64**, 185 (1953). — Rotter, W.: Beitr. path. Anat. **110**, 46 (1949). — Roulet, F.: Schweiz. med. Wschr. **1941**, 1313. — de Rudder, B.: Zit. bei K. Weisse. — Rudolph, G.: Beitr. path. Anat., im Druck. — Sachs, H. W.: Virchows Arch. **307**, 252 (1941). — Seifert, G.: Zbl. Path. **91**, 445 (1953/54). — Schneppenheim, P., u. A. Huhn: Beitr. path. Anat., **115**, 119 (1955) — Schwenkenbecher-Heimendahl, G.: Klin. Wschr. **1951**, 373. — Tobler, W.: Ann. paediatr. Basel **1945**, 27. — Trowell, O. A.: Nature (London) **151**, 730 (1949). — Ulrich, H.: Frankf. Z. Path. **52**, 80 (1938). – Wätjen, J.: Virchows Arch. **214**, 340 (1913). — Weisse, K.: Erg. inn. Med. **2**, 610 (1951). — Zandanell, E.: Zbl. Path. **92**, 74 (1954).

Professor Dr. A. Goebel,
Köln-Lindenthal, Pathologisches Institut der Universität.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 351—365 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. K. Kundratitz).

Exogene Bildungsfehler („Mißbildungen") durch Lostinjektion bei der graviden Maus.

(Ein Beitrag zur Pathogenese von Bildungsfehlern.)

Von

O. Thalhammer und E. Heller-Szöllösy.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Januar 1955.)

Der Ausdruck „Mißbildung" ist als Sammelbegriff angeborener Störungen ungeeignet. Wir haben anderenorts eine sowohl embryologisch wie ätiologisch differenzierende, neue Nomenklatur vorgeschlagen (Thalhammer). Soweit „Mißbildung" angeborene morphologische Abnormität bezeichnen soll, ist der Ausdruck „Bildungsfehler" vorzuziehen.

Bis vor knapp einem Jahrzehnt wurden „Mißbildungen", von einzelnen skeptischen Stimmen abgesehen, durchwegs als genbedingte, endogene Störungen aufgefaßt. Heute ist zwar die Möglichkeit der exogenen Genese angeborener Störungen allgemein bekannt, diese Erkenntnis beeinflußt aber durchaus noch nicht in genügendem Maße das Denken und Handeln der Ärzte. Es ist daher notwendig, immer wieder darauf hinzuweisen, daß exogene Einflüsse zu angeborenen Störungen, darunter auch Bildungsfehlern führen können. Ein durch seine Beweiskraft besonders eindrucksvolles Mittel dazu ist der Tierversuch. Dieser bietet zudem die Möglichkeit, Einzelheiten des Geschehens kennenzulernen, was bei den menschlichen Fällen angeborener Störungen meist nicht oder nur in sehr beschränktem Maße möglich ist. Die in solchen Versuchen gewonnenen Ergebnisse haben nicht nur theoretischen Wert, sondern lassen je nach Versuchsanordnung verschieden weitgehende Analogieschlüsse auf die entsprechenden Verhältnisse beim Menschen zu. Dies gilt besonders für Versuche an Säugetieren, da sich die Physiologie entsprechender Zellarten bei verschiedenen Säugetieren weitgehend gleicht und die Verwandtschaft zweier Säugerarten um so enger, ihre Reaktionsweise um so ähnlicher wird, in je früheren Entwicklungsstadien man sie vergleicht. Aus diesen Umständen erklärt sich das lebhafte Interesse, das in den letzten Jahren die willkürliche Erzeugung angeborener Störungen bei Säugern gefunden hat und versteht sich der sehr erhebliche Arbeitsaufwand der für derartige Versuche aufgebracht wurde.

Nach Herstellung der nötigen technischen Voraussetzungen begannen wir nun auch bei uns mit Versuchen über die exogene Genese angeborener Störungen, insbesondere von Bildungsfehlern. Über den ersten dieser Versuche soll im Folgenden berichtet werden.

Es wurde dazu ein Mitosegift und zwar Lost verwendet. Diese zwar unphysiologische Noxe schien für unsere Zwecke einige Vorzüge zu besitzen.

Zunächst wird Lost außerordentlich rasch im Gewebe fixiert und wirksam. Karnofsky unterband bei Ratten und Kaninchen die Gefäße der Hinterbeine, injizierte darauf vorne Lost intravenös und öffnete die Unterbindung der Hinterbeine 2—15 min später. Bei der nach einigen Tagen erfolgenden Obduktion ergab sich überall ein aplastisches Knochenmark, nur das Mark in den Knochen peripher von den Ligaturen war normal. Das Lost kam also fast augenblicklich zur Wirkung, d. h. der Zeitpunkt der Schädigung fällt mit dem Zeitpunkt der Injektion praktisch zusammen. Dies ist bei Versuchen über angeb. Störungen eine sehr wertvolle Eigenschaft, da seit Stockard bekannt ist, daß die Art eines exogen entstandenen Bildungsfehlers sehr wesentlich vom Entwicklungsstand abhängt, in dem sich die Frucht zur Zeit der Schädigung befindet. Die Bestimmung des Schädigungstermins ist also notwendig, aber nur bei akut wirkenden Schädlichkeiten möglich. Ein zweiter Vorteil ist die exakte Dosierbarkeit. Der dritte Grund, weshalb wir unsere Versuche mit Lost begannen, liegt darin, daß man über die Wirkungsweise dieser Substanz gut orientiert ist und an embryonalem Gewebe besondere Wirksamkeit erwartet werden konnte. Lost macht in Teilung begriffene Zellen über Tage hinaus zur Mitose unfähig; Zellen, die ihre Teilung bereits begonnen haben, vollenden sie und verlieren erst dann ihre Mitosefähigkeit (Friedenwald c. s.). Entsprechend dieser Wirkung werden durch Lost die am stärksten prolieferierenden Gewebe am meisten betroffen. Dies zeigten die Versuche von Gillette, Bodenstein sowie Bodenstein an Amphibienlarven; die jüngeren Larven wurden bedeutend schwerer behemmt als die älteren. Schließlich wurde Lost zu Versuchen im Sinne der Pränatalen Pathologie bisher nur von Haskin verwendet; die mitgeteilten Ergebnisse lassen eine ausführlichere Untersuchung wünschenswert erscheinen. Haskin injizierte 15 Ratten am 12. bis 15. Graviditätstag Lost. 5 Würfe, darunter alle vom 12. Tag waren zur Gänze resorbiert, 3 Würfe (2 vom 14., einer vom 15. Tag) waren ganz normal, 1 Muttertier ging ein. Die restlichen 6 Tiere hatten neben 7 Resorptionen 34 abnorme und 8 leicht abnorme Junge nach Injektion am 13. und 14. Tag. Es ergaben sich neben Untergewichtigkeit und Schwanzverkürzungen Schädeldachdefekte und Bildungsfehler der Extremitäten in Form von Adaktylie und Syndaktylie (?). Bei den Tieren mit Injektion am 13. Graviditätstag waren die Störungen an den vorderen Extremitäten stärker als an den hinteren, bei denen mit Injektion am 14. Tag umgekehrt. Es wird erwähnt, daß einige Stichproben Gaumenspalten hatten; Polydaktylie kam nicht vor. Eine genauere Analyse der Bildungsfehler und Zahlen über Häufigkeit und Verteilung der Störungen werden nicht gegeben.

Weibliche weiße Mäuse, aus einem Stamm der seit mindestens mehr als 3 Jahren in Inzucht gehalten wird, wurden in Einzelboxen untergebracht und durch tägliche Vaginalabstriche ihr Cyclus verfolgt. Im Präoestrus wurden die Tiere über eine Nacht mit Männchen desselben Stammes gepaart und die stattgehabte Konzeption am Ausbleiben des Cyclus festgestellt. Der auf die Nacht der Paarung folgende Tag galt als 1. Graviditätstag. Die befruchteten Tiere erhielten am 9., 10., 11., 12., 13. oder 14. Tag eine einmalige Injektion von Lost unter die Nackenhaut. Am 9. und 10. Tag injizierte Tiere bekamen 18 γ, alle übrigen 37 γ.

Fast alle injizierten Muttertiere zeigten in den folgenden Tagen ein Ödem der Schulter-Kopfregion. Etwa ein Viertel der Tiere wurde am 3. Tag nach der Injektion matt, apathisch und appetitlos; dieser Zustand dauerte 5—6 Tage an und führte bei einigen Tieren zum Tode und erzwang bei einigen anderen die vorzeitige Tötung.

Das Gewicht der Feten aller Tiere wurde mit normalen gleichen pränatalen Alters verglichen und bei ihnen festgestellte Abnormitäten nur dann verwertet, wenn sie durch Retardation einer normalen Entwicklung nicht zu klären waren.) 2 Tiere warfen vorzeitig am 18. Graviditätstag (Frühgeburt: normale Tragzeit 20—21 Tage) und kanibalisierten einen Teil ihrer Jungen. Alle übrigen Tiere wurden am 19. Graviditätstag getötet, der Uterus exstirpiert, die Eier in toto gewonnen, dann erst die Eihäute geöffnet, die Feten entnommen inspiziert und einzeln in 70%igen Alkohol eingelegt. Alle Feten wurden am folgenden Tag (nach 24 Std Alkohol) gewogen und nochmals eingehend inspiziert. Auch normale Vergleichstiere wurden so behandelt. Einzelne abnorme Feten wurden außerdem histologisch untersucht und 47 äußerlich normale Feten aus 7 Würfen zur genauen Beurteilung des Skelets geklärt und gefärbt. Bei letzteren wurden keine Abnormitäten gefunden.

Tabelle 1.
Verteilung abnormer Früchte auf die Würfe.

Grav.-Tag	Würfe alle normal	Würfe alle abnorm	Würfe teils abnorm
9.	2	8	1
10.	3	5	2
11.	2	6	2
12.	3	4	3
13.	2	3	1
14.	3	1	0

Die abnormen Früchte des 14. Tages waren lediglich zwergenhaft.

Von 50 befruchteten Muttertieren wurden 11 am 9. Graviditätstag, je 10 am 10. und 11. Tag, 9 am 12., 6 am 13. und 4 am 14. Tag mit Lost behandelt. Ihre Uteri enthielten 65, 60, 65, 77, 42 und 25 Früchte (insgesamt 334), die zum Teil verschiedengradige Schädigungen aufwiesen. Ein Teil der Muttertiere hatte nur abnorme Früchte, ein Teil nur normale und bei den übrigen waren eine bis alle minus eine Frucht abnorm (Tabelle 1). 20 Kontrolltiere warfen 152 Junge, von denen keines Abnormitäten zeigte.

Die festgestellten Störungen bestanden 1. in Resorptionen (Abortus), 2. in kleinen, offenbar lange vor dem 19. Graviditätstag abgestorbenen Embryonen in etwa dem Graviditätsalter entsprechenden Eisäcken („missed abortion"), 3. in macerierten oder nicht macerierten toten Feten (Totgeburt), 4. in Feten mit Polydaktylie, 5. in solchen mit verschiedenartiger Hypodaktylie und 6. in Feten mit Gaumenspalten. In einigen Fällen bestand eine Mikrognathie, meist bei Feten mit Gaumenspalten. Zahlreiche abnorme und äußerlich normale, lebend gewonnene Feten waren zwergenhaft, d. h. wogen mindestens 25% weniger als der am selben Mäusestamm festgestellten Norm entsprach. An den Eihüllen wurden einigemale hochgradiges Hydramnion und Oligoamnion beobachtet; letzteres ging zweimal mit festen Ammionverklebungen einher. Alle Schadensformen, auch die Bildungsfehler, konnten ein bis alle Früchte eines Wurfes betreffen und es konnten im selben Uterus

Resorptionen, Feten mit Bildungsfehlern und normale Feten nebeneinander vorkommen (Abb. 1).

Abb. 1. Würfe zweier Mäuse, die am 12. Tag nach der Konzeption 37 γ Lost erhalten hatten. Hervorzuheben ist, daß sich im selben Uterus, also unter denselben Bedingungen, Resorptionen, Früchte mit Bildungsfehlern (Gaumenspalte, Mikrognathie) und normal gebildete zwergenhafte Feten entwickeln können. (Die Frucht der oberen Reihe ganz rechts ist eine normale Kontrolle.)

1. *Fruchtresorptionen* fanden sich in allen Gruppen außer bei den am 14. Tag injizierten Tieren. Insgesamt kam es zur Resorption von 136 Früchten (54, 32, 32, 3, 15). Die Resorptionen bestanden einerseits aus

kleinen Blutpunkten in ausgeweiteten hyperämischen Uteri oder aus metallstecknadelgroßen bis gut pfefferkorngroßen Gewebsklümpchen. Zahlreiche Resorptionen wiesen jedoch bis fast erbsengroße, gut gefärbte, offenbar bis zur Tötung des Muttertieres normal durchblutete Placenten auf, an deren fetalen Seiten nur runzelige Gewebsschichten klebten ohne oder mit kaum erkennbaren Resten des Embryo. Einmal hing einer solchen Placenta ein großer aber leerer Amnionsack an (Hydramnion, 9. Tag). Einige Placenten waren vom Rande her verdünnt und dadurch schalen- statt diskusförmig. Fruchtresorptionen

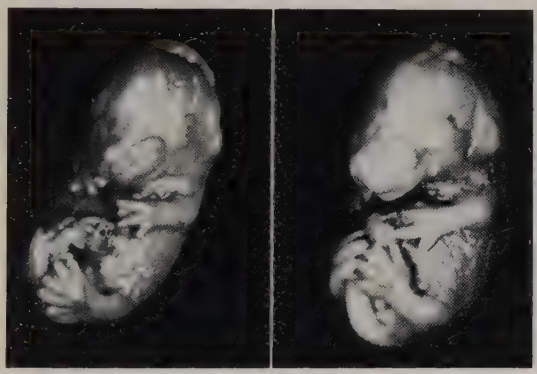


Abb. 2. Früchte mit Polydaktylie nach Schädigung am 11. Tag. Man erkennt zwei verschiedene Formen, Überzähligkeit eines ganzen Strahles und Teilung eines Strahles von der 2. Phalange an (re). Die Polydaktylie betrifft nur die hintere Extremität, während die in der Entwicklung vorangehende vordere Hypodaktylie zeigt.

waren um so häufiger, zu je früherem Graviditätstermin das Muttertier mit Lost behandelt worden war. Sie waren die einzige Schädigungsform nach Injektion am 9. Tag, d. h. in dieser Gruppe führten alle Fruchtschädigungen zum Tode.

2. Einem „*missed abortion*" vergleichbare Schädigungen fanden sich 6, davon 5 bei am 10. Tag injizierten Muttertieren, die letzte bei einem am 9. Tag injizierten. Es handelte sich um sehr kleine, fast weiße, nicht sichtbar macerierten Embryonen mit relativ zu großen, normal gefärbten Placenten. Es scheint uns dies eine Übergangsform von den erwähnten lebenden Placenten ohne Frucht, zu länger lebenden aber abnormen Früchten zu sein. Es ergäbe sich also eine Reihe der Schädigungen, die von kleinsten zu größeren Resorptionen, dann zu „leeren" Placenten, weiter zu Placenten mit viel zu kleinen, lange abgestorbenen Embryonen und schließlich über abnorme Feten zu normalen Früchten führt. In 3 Fällen ging „missed abortion" mit Hydramnion einher. Die am 10. Tag injizierten hatten als Schädigungsformen nur Resorptionen oder „missed abortion", d. h. alle geschädigten Früchte auch dieser Gruppe starben.

3. Als *Totgeburt* bezeichneten wir Früchte, bei denen Extremitäten, Schädel, Schwanz und äußeres Genitale bereits ausdifferenziert waren, die aber im Uterus tot vorgefunden wurden. Ein Teil dieser Totgeburten war maceriert, der Großteil wies schwere Bildungsfehler auf. Insgesamt wurden 11 solche Totgeburten in Würfen von Tieren gesehen, die am 11., 12., 13. und 14. Tag injiziert worden waren (3, 3, 3, 2).

4. *Polydaktylie* (Abb. 2) wurde nur bei Feten von Tieren gesehen, die am 11. Graviditätstag injiziert worden waren. Dieser Bildungsfehler

Abb. 3. Früchte mit verschiedenen Graden von Hypodaktylie. Die rückwärtige Extremität ist stets stärker betroffen als die vordere. An den hinteren Extremitäten sieht man von li nach re Stummelbeine, Zweistrahligkeit (Spaltfuß) und Dreistrahligkeit, an den Vorderpfoten Zwei- und Dreistrahligkeit sowie Hypoplasie des 1. und 5. Strahles. (Die Veränderungen am Schädeldach sind Artefacte; die nicht bzw. unterentwickelten Ohren und Lider sind bei den 16 Tage alten Feten als Retardation einer normalen Entwicklung nicht verwertbar.)

trat nur an den hinteren Extremitäten auf und bestand entweder in Spaltung eines zunächst einfach entspringenden Strahles (meist dig. III.) oder in vollständiger Sechsstrahligkeit. Die Störung war dreimal an beiden Füßen gleichartig, dreimal verschieden und einmal nur einseitig mit normalem zweitem Fuß. Eine Seitenbevorzugung war nicht vorhanden. Alle von Polydaktylie betroffenen Feten außer einem zeigten an den vorderen Extremitäten Hypodaktylie mit völligem oder teilweisem Fehlen eines Strahles. Der Fetus mit nur einseitiger Polydaktylie hatte normale Hände. Ein Fetus wies an einer vierstrahligen Hand eine Zweiteilung der äußersten Spitze des besonders starken 2. Strahles auf (einzige echte *Syndaktylie*). Alle 7 Feten mit Polydaktylie waren zwergenhaft; zusätzlich bestand bei 5 von ihnen Hypodaktylie und Gaumenspalte, bei 1 nur Hypodaktylie und bei 1 nur Gaumenspalte.

5. *Hypodaktylie* (Abb. 3) wurde ohne gleichzeitige Polydaktylie nur bei 2 Feten der am 11. Tag injizierten Gruppe gefunden, lag aber bei 30 Feten der am 12. Tag injizierten Tiere vor. Der Bildungsfehler trat in verschiedener Ausbildung ohne Symmetrie oder Seitenbevorzugung

an den vorderen und rückwärtigen Extremitäten auf, war aber stets an den rückwärtigen schwerer als an den vorderen. Es zeigten sich alle Abstufungen von fußlosen Stummelbeinen über Spaltfuß (-hand), Drei- und Vierstrahligkeit bis zu Verkürzung eines Strahles bei normaler Strahlenzahl. 4 Feten zeigten an der hinteren Extremität eine schwere Retardation der Entwicklung, indem hier ein- oder beidseitig (je zweimal) noch die embryonale Paddel, die einheitliche Fußplatte, vorhanden war. Die Tiere mit einseitiger Extremitätenpaddel hatten auf der anderen Seite ein Stummelbein, bzw. einen Spaltfuß. An den vorderen Extremitäten wiesen die 4 Tiere mit Paddeln Spalthände, teils mit angedeutetem 3. Strahl auf. Solche Hände sahen wir sonst nur bei Feten mit Stummelbeinen (einmal mit Spaltfüßen). Alle 30 Feten mit Hypodaktylie nach Injektion am 12. Tag und beide Feten mit Hypodaktylie ohne Polydaktylie nach Injektion am 11. Tag hatten Gaumenspalten, alle Feten mit Hypodaktylie waren zwergenhaft.

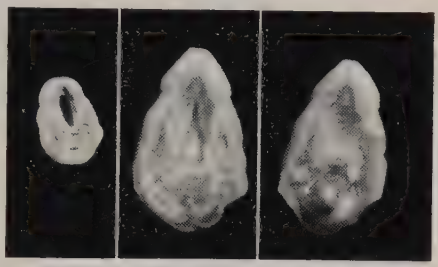


Abb. 4. Gaumenspalten nach Lostbehandlung am 12. und 13. Tag im Vergleich mit einem normalen Gaumen. (Die breite Gaumenspalte nach Injektion am 12. Tag wurde getrennt photographiert und dazukopiert; der betreffende Schädel ist in Wirklichkeit gleich groß wie die beiden anderen.)

6. *Gaumenspalten* (Abb. 4) ohne begleitende Extremitätendefekte fanden sich bei 16 Tieren, deren Mütter am 11., 12., bzw. 13. Tag injiziert worden waren. In der 3. Gruppe waren isolierte Gaumenspalten relativ doppelt so häufig als in den beiden anderen. Insgesamt wiesen 54 Tiere, deren Mütter am 11., 12. bzw. 13. Tag mit Lost behandelt worden waren, Gaumenspalten auf (13, 35, 6). Die auf Injektion am 11. bzw. 12. Tag zurückgehenden Gaumenspalten waren gleichartig und stellten eine gleichbleibend breite Spalte von der Papilla incisiva bis zum pharyngealen Rand dar, die beiderseits nur von schmalen Simsen des Gaumenfortsatzes des Oberkiefer- und Gaumenbeines begrenzt war. Die durch Injektion am 13. Tag verursachten Spalten unterschieden sich von diesen deutlich; sie waren dreieckig durch gegen die Papilla incisiva zunehmende Annäherung der Gaumenfortsätze. Alle Feten, auch die mit Gaumenspalte als einzigem Bildungsfehler, waren zwergenhaft mit Ausnahme von einem.

Mikrognathie (Abb. 5) mäßigen Grades wurde bei insgesamt 12 Feten festgestellt, die aus Müttern stammten, die am 10., 11., 12. bzw. 13. Tag Lost erhalten hatten (2, 1, 2, 7). Bei 6 Feten war die Mikrognathie mit Gaumenspalten vergesellschaftet, bei je 1 mit Gaumenspalte und Polydaktylie (11. Tag), bzw. Gaumenspalte und Hypodaktylie (12. Tag);

bei 4 Feten war Mikrognathie der einzige Bildungsfehler (je zwei 10. bzw. 13. Tag). Die Mikrognathie war in keinem Fall so hochgradig, daß es zu Protrusio der Zunge kam.

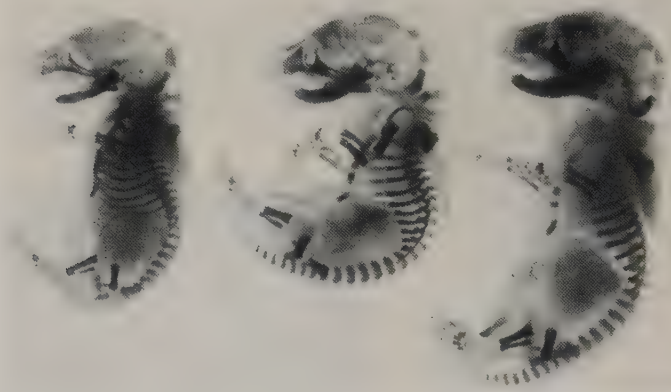


Abb. 5. Mikrognathie verschiedener Grade nach Lostinjektion am 13. Tag. Der Fetus rechts dient als Vergleich, stammt aber aus demselben Wurf wie der linke Fetus. Feten geklärt, mit Alizerin gefärbt und im durchfallenden Licht photographiert.

Hydramnion (Abb. 6) bestand bei 4 Früchten. Drei dieser deutlich vergrößerten Eisäcke enthielten einen viel zu kleinen Embryo („missed abortion"), einer ein als Resorption anzusprechendes Gewebsklümpchen. 3 der Hydramnien fanden sich bei Tieren, die am 10. Graviditätstag, der vierte, bei einem, das am 9. Tag injiziert worden war.

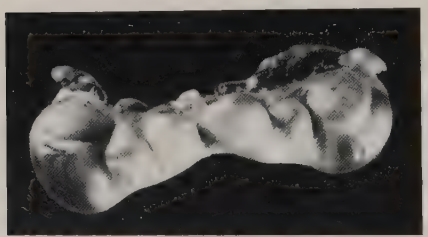


Abb. 6. Hydramnion bei einer Maus nach Lostinjektion am 10. Graviditätstag. Man erkennt deutlich 6 Fruchträume von denen 2 außerordentlich groß sind. Die Früchte waren etwa $^2/_3$ des Placentendurchmessers groß und abgestorben.

Oligoamnion fand sich bei 10 Früchten, die alle aus am 10. Tag injizierten Müttern stammten. Alle enthielten lebende Feten aber kein oder nur capillare Spuren von Fruchtwasser. Alle Feten bis auf 1 mit Mikrognathie waren äußerlich normal gebildet; alle waren zwergenhaft, wobei 8 nur 30—50% des normalen Durchschnitts-

Tabelle 2. *Absterberate bei Versuchen mit Röntgenstrahlen durch* Kaven *sowie* Warkany (%).

Bestrahlung	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16. Tag
Kaven	40	28	76	14	5		1
Warkany	50	21	8	28	0	9	

wogen und 2 um 25% leichter waren. 2 der Feten, darunter der mit Mikrognathie, zeigten *Amnionverklebungen*. Bei diesen war Haut und Amnion im Bereiche der Schultern und des Hirnschädels nicht voneinander zu lösen.

Betrachten wir nun die Fruchtschädigungen, die nach Lostinjektion zu verschiedenen Graviditätsterminen auftraten, im Zusammenhang (Abb. 7). Zunächst ist deutlich, daß um so mehr Graviditäten ein abnormes Ergebnis lieferten, zu je früherem Zeitpunkt sie der Schädlichkeit ausgesetzt worden waren. Anders ausgedrückt heißt das, die Chancen, daß die Frucht ungeschädigt bleibt — es ist dabei nicht gesagt, ob sie der Schädlichkeit entrinnt oder sie überwindet —, wird um so größer, je älter die Gravidität zur Zeit der Applikation der Noxe war. Dieser Effekt kommt, wie die zweite Reihe der Abbildung zeigt, hauptsächlich durch eine Abnahme der pränatalen Mortalität zustande. Auffällig ist hier der steile neuerliche Anstieg der embryonalen Sterblichkeit nach Injektion am 13. Tag. Eine gleiche plötzliche Zunahme der Mortalität ergibt sich auch bei prozentueller Auswertung der Zahlen, die Kaven sowie Warkany für ihre Versuche mit Röntgenstrahlen an Mäusen bzw. Ratten mitteilten (Tabelle 2). In dieselbe Richtung weist auch die Angabe von Waddington, daß unter den Embryonen von Mäusen, die am 7. Graviditätstag einmalig Trypanblauinjektionen erhalten hatten, 12½ Tage nach der Konzeption ein Massensterben (über 60%) einsetzte. Es scheint also bei Mäusen und Ratten um den 13. Tag, d. h. zu der Zeit des Abschlusses der Organogenese am Übergang von der Embryonal- zur Fetalzeit eine kritische Umstellung der Lebensvorgänge einzutreten, während welcher die Vitalität der Frucht stark herabgesetzt ist. Die Darstellung der Häufigkeit der hauptsächlichen Bildungsfehler läßt entnehmen, daß jeder vorwiegend nach Injektion zu einem bestimmten Zeitpunkt der Entwicklung auftritt, wobei hervorzuheben ist, daß ja alle verschiedenen Störungen durch dieselbe Noxe hervorgerufen wurden! Diese Bestimmung des betroffenen Organs durch die

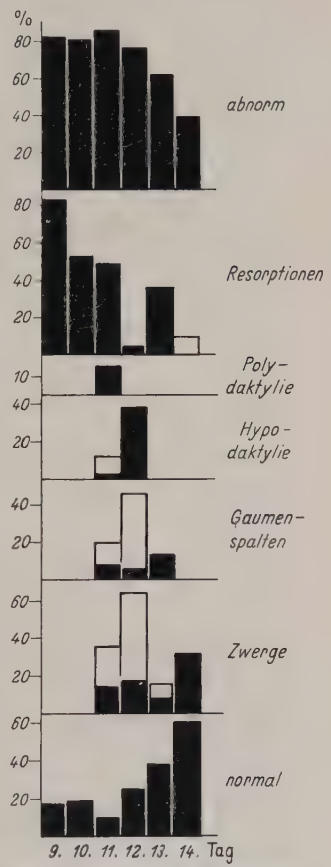


Abb. 7. Häufigkeit der verschiedenen Störungen nach Injektion zu verschiedenen Schwangerschaftsterminen. Es ist deutlich, daß bestimmte Störungen besonders nach Schädigung zu bestimmten Terminen auftreten.

Wahl des Zeitpunktes der Schädigung ist bei den Bildungsfehlern der Extremitäten besonders klar (Abb. 8). Es traten hier nach Injektion am 11. Tag Polydaktylien nur an der hinteren Extremität auf; gleichzeitig bestand relativ leichte Hypodaktylie nur an der vorderen. Injektion am 12. Tag führte an der vorderen und hinteren Extremität zu

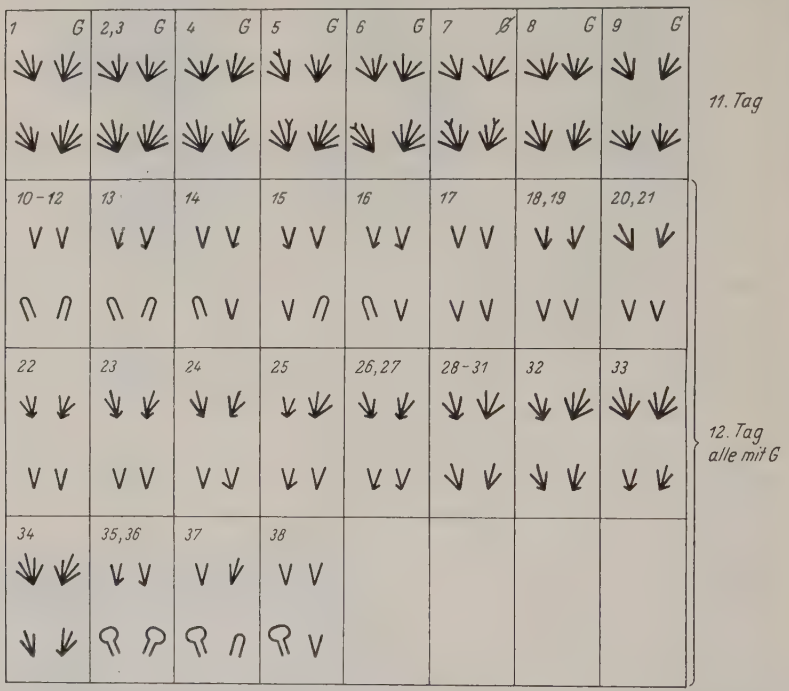


Abb. 8. Schematische Darstellung aller beobachteten Bildungsfehler der Extremitäten. Die Vorderpfoten des Fetus 1 sind normal und geben ein Maß für die vorkommenden Hypo- und Adaktylien. Erklärung siehe Text.

Hypodaktylie, wobei immer die an der hinteren schwerer war. Die vordere Extremität wird nun etwas früher differenziert als die hintere! Der 11. Tag ist also die kritische Phase für Polydaktylie hinten und der 12. Tag diejenige für Hypodaktylie hinten. Wo liegt nun die kritische Phase für Polydaktylie vorne und Hypodaktylie vorne? Nachdem Polydaktylie vor Hypodaktylie terminiert und die vordere Extremität in der Entwicklung voraus ist, d. h. für sie jede kritische Phase früher eintritt, glauben wir, daß Polydaktylie vorne am 10. Tag terminiert ist, können es aber nicht beweisen, da trotz Reduktion der Lostdosis auf die Hälfte alle geschädigten Früchte resorbiert wurden. Hypodaktylie vorne hat ihre kritische Phase offenbar zwischen 11. und 12. Tag, genauer zwischen den um 11 Uhr vormittags ausgeführten Lostinjektionen des 11. und 12. Tages; der kritische Zeitpunkt liegt dabei wahrscheinlich näher dem

12. Tag. Wir entnehmen dies folgenden Einzelheiten: 1. Die Hypodaktylie vorne war bei Feten, deren Muttertiere am 12. Tag injiziert wurden, viel ausgeprägter als bei denen, deren Mütter am 11. Tag injiziert worden waren. 2. Feten mit höhergradiger (kompletter) Polydaktylie hinten hatten geringere Hypodaktylie vorne, einmal sogar normale Vorderpfoten, Feten mit inkompletter Polydaktylie hinten hatten höhergradige Hypodaktylie (vollständiges Fehlen eines Strahles).

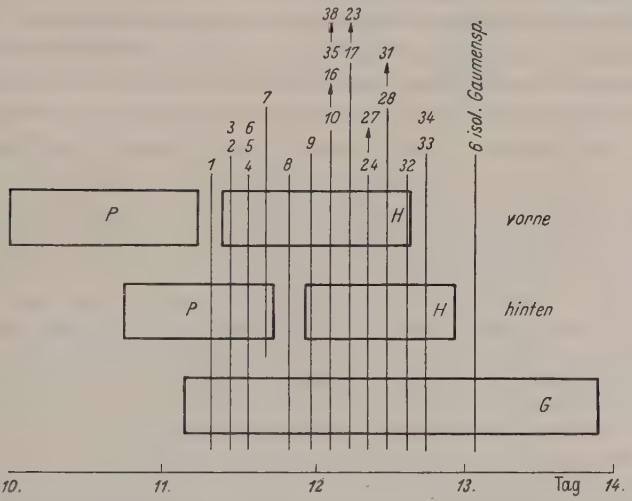


Abb. 9. Schema der mutmaßlichen Determinationsperioden der beobachteten Bildungsfehler. Es lassen sich in diesem Schema alle abnormen Früchte entsprechend den Schädigungsterminen zuteilen, mit Ausnahme der im Text besonders erwähnten.

3. Die Hypodaktylie vorne ist zu einem Zeitpunkt nicht mehr zu erzeugen, zu dem Hypodaktylie hinten noch entstehen kann. Die mutmaßlichen Determinationsperioden der Extremitätenbildungsfehler sind in einer Abbildung dargestellt (Abb. 9), in der auch die Entstehungsperiode der Gaumenspalten eingezeichnet ist. Letztere muß bedeutend länger dauern, was mit dem, längere Zeit beanspruchenden Verschluß des Gaumens übereinstimmt. Wir haben versucht die Feten nach Schädigungstermin und „Mißbildungsmuster" dem Schema einzuordnen. Es war dies bei allen Feten außer Nr. 7 (des Schemas!) möglich (inkomplette Polydaktylie hinten, leichte Hypodaktylie vorne, aber keine Gaumenspalte). Nicht ohne weiteres einzufügen waren die isolierten Gaumenspalten des 11. und 12. Injektionstages; das Fehlen von Bildungsfehlern der Extremitäten bei diesen Tieren weist darauf hin, daß für das Zustandekommen eines Bildungsfehlers außer der Noxe und der entsprechenden Entwicklungsphase noch andere, quasi lokale Faktoren eine Rolle spielen (die Gaumenspalten beweisen, daß die Noxe die

kung bekannten Noxe zu einem einzigen Zeitpunkt auf drei verschiedenen Wegen zu Bildungsfehlern führen kann. Es ist in dieser Erscheinung ein weiterer, das Bild angeborener Störungen formender Faktor zu sehen. Das Zusammenwirken vielfältiger anderer haben wir an anderer Stelle darzulegen versucht (Thalhammer 2).

An der Beobachtung von Hydramnion, Oligoamnion und Amnionverklebungen ist interessant, daß beide erstgenannten in unseren Versuchen sehr früh terminiert erscheinen. Man hat den Eindruck, daß auch hier Nuancen des Schädigungsgrades über Zuviel oder Zuwenig entscheiden. Bemerkenswert in Hinblick auf ältere Auffassungen über die Genese bestimmter Bildungsfehler ist, daß in unseren Versuchen Amnionverklebungen eindeutig als *Folge* einer exogenen Schädigung auftraten.

Die hier mitgeteilte Untersuchung führte also zu einer Reihe interessanter Ergebnisse. Zunächst gibt sie ein weiteres Beispiel dafür, daß auch beim Säugetier die Frucht schädigenden Umwelteinflüssen zugänglich ist und dementsprechend pränatal erkranken kann. Es zeigte sich auch hier, wie bei allen anderen derartigen Versuchen, daß die Wirkung nicht bei allen Früchten eines Muttertieres gleich ist, sondern daß sich im selben Uterus alle Abstufungen von pränatalem Frühtod (Abortus-Resorption) über Bildungsfehler bis zu normalen Jungen finden können. Daraus geht hervor, daß eine auf das Muttertier einwirkende Schädlichkeit nicht unbedingt zur Schädigung der Frucht führen muß, sondern daß für eine solche Folge disponierende Faktoren von seiten des Eies (Placenta und Embryo) eine wesentliche Rolle spielen. Die Tatsache, daß unter gleichen Bedingungen eine ganze Reihe von Mäusen eines Inzuchtstammes *nur* normale, andere *nur* abnorme Früchte hatten, zeigt, daß auch von seiten des Mutterindividuums eine Disposition (Kompensationsfähigkeit, Wiederstandskraft, Abwehrapparate) vorhanden sein muß. Die Bedeutung dieser Disposition von seiten der Mutter konnten wir erstmals auch für pränatale Lebensstörungen des Menschen nachweisen (Thalhammer 3). Das Ergebnis des Versuches zeigt weiter sehr deutlich, wie sich die Folgen einer Fruchtchädigung mit dem pränatalen Alter, in dem die Schädigung eintrat, wandeln. Es wandelt sich so bei gleicher Noxe das „Mißbildungsmuster"; eine Tatsache, die auch bei der ätiologischen Klärung angeborener Störungen des Menschen beachtet werden muß. Diese Erkenntnisse gehen mehr minder deutlich bereits aus anderen bisher ausgeführten Versuchen über die exogene Genese angeborener Störungen hervor. Darüber hinaus zeigten die hier mitgeteilten Untersuchungen aber, daß auch Hydramnion, Oligoamnion und Amnionverklebungen die Folge exogener Einflüsse sein können. Wenn auch Lostvergiftung — jede Lostapplikation ist von den Zellen aus gesehen eine Vergiftung — für die Genese angeborener Störungen beim Menschen so gut wie keine Rolle spielen, so muß man doch die

grundsätzliche Möglichkeit, daß solche Störungen auch beim Menschen exogene Ursachen haben können, anerkennen und im Auge behalten. Aus der Art der in unseren Versuchen beobachteten Bildungsfehler ließ sich schließlich — so weit wir sehen, erstmals — zeigen, daß auch eine selbe Noxe bekannter Wirkungsweise auf verschiedenen Wegen angeborene Störungen hervorrufen kann. Dieses Ergebnis unserer Versuche weist darauf hin, daß auch die formale Pathogenese pränataler Lebensstörungen kaum weniger kompliziert und bunt ist, als die postnataler Lebensstörungen und daß unsere Kenntnisse auf dem Gebiet der Pränatalen Pathologie noch beschränkt sind. Wir sollten uns hüten, aus dieser unserer beschränkten Kenntnis und der, durch die embryonale Reaktionsweise bedingten, weitgehenden Uniformität angeborener Störungen auf relative Einfachheit der Pathogenese zu schließen. Es wäre dies gleichbedeutend mit dem Schluß, daß alle Zustände, die etwa zu Lebervergrößerung führen, eine einheitliche kausale und formale Genese haben.

Zusammenfassung.

Es wird über den bei uns ersten Versuch der exogenen Erzeugung angeborener Störungen beim Säugetier berichtet. Als Versuchstier wurde die weiße Maus, als Noxe das Mitosegift Lost verwendet. Es ergaben sich als Schädigungsfolge Abortus, ‚missed abortion', Totgeburt, Polydaktylie, Hypodaktylie, Gaumenspalten, Mikrognathie, Zwergenhaftigkeit, Hydramnion, Oligoamnion und Amnionverklebungen. Welcher dieser Schäden vorlag, hing vom Entwicklungsstadium der Frucht zur Zeit der Schädigung ab. Die gleiche Noxe führte aber weder bei allen Würfen, noch bei allen Individuen eines Wurfes zur Schädigung, woraus sich die Bedeutung disponierender Faktoren von seiten der Mutter und der Früchte entnehmen läßt. Es konnte gezeigt werden, daß auch dieselbe Noxe in derselben Entwicklungsphase auf verschiedenen Wegen zu angeborenen Störungen führen kann.

Literatur.

Bodenstein, D.: J. exper. Zool. **104,** 311 (1947); **107,** 109 (1948). — Friedenwald, nach Haskin; A. Gillette u. D. Bodenstein: J. exper. Zool. **103,** 1 (1946). — Haskin, D.: Anat. Record **102,** 493 (1948). — Karnofsky, D. A., c. s.: Amer. J. Pathol. **24,** 275 1948; Thalhammer, O.: Arch. Kinderheilk. **145,** 100 (1953). — Wien. klin. Wschr. **1953,** 65, 1001. — Z. Geburtsh. **140,** 276 (1954).

Dr. O. Thalhammer, Universitäts-Kinderklinik, Wien IX/71, Lazarettgasse 14.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 366—378 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik München (Direktor: Prof. Dr. A. Wiskott).

Zur Erzeugung von Pneumocystosen im Tierversuch.

Von

Rudolf Weller.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Januar 1955.)

Die Infektionstheorie der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie der Frühgeburten (i.Pn.) wird von allen Untersuchern, die sich in den letzten Jahren mit diesem Problem beschäftigt haben, nicht mehr ernsthaft bestritten. Die Einordnung des mutmaßlichen Erregers macht aber große Schwierigkeiten.

Die Virustheorie, wie sie von K. Weisse und Bieling auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen und von S. Schwenkenbecher-Heimendahl durch Einschlußkörperchen-Nachweis nahegelegt wurden, blieben nicht unwidersprochen. Bieling hat seine eigenen und damit auch die Weisseschen Untersuchungen nicht reproduzieren können und auch von Hallauer wurden beträchtliche Einwendungen gegen die Experimente gebracht. Die Protozoen-Theorie, wie sie von Vanec und Jirovec auf Grund morphologischer Untersuchungen aufgestellt und von Hamperl, Herzberg, Pliess u. a. akzeptiert wurde, konnte bis heute mangels entsprechender Tierversuche nicht bewiesen werden. Schließlich haben Giese, Bauch u. Ladstätter, sowie Kahler durch Kulturversuche, Simon und Csillag durch Kultur- und Tierexperimente eine Einordnung der Erreger in die Gruppe der Pilze unternommen. Auch die Versuche von der Klinik her durch Verwendung protozoocider (Vanec u. Jirovec) bzw. antimykotischer Substanzen (Petersen) eine Diagnose ex juvantibus zu stellen, haben bislang nicht zu eindeutigen Ergebnissen geführt.

Von vielen Untersuchern wurden erfolglose Übertragungen kindlichen Lungenbreis i. Pn.en vorgenommen. Krebs, Bachmann, Vanec u. Jirovec, Herzberg, Ylinen und Mitarbeiter berichten über solche Untersuchungen bei allen greifbaren Laboratoriumstieren: Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Affen. Auch auf dem bebrüteten Hühnerei konnte Ylinen kein Virus kultivieren.

Im Anschluß an die Publikation von Bauch u. Ladstätter haben wir ausgedehnte Versuche bei jungen Mäusen, Ratten und Meerschweinchen mit nasaler, intraperitonealer, intramuskulärer und intrapulmonaler Soor-Applikation unternommen. Der Soor war aus Rachenabstrichen von Kindern mit i. Pn. gewonnen worden. Gleichzeitig mit der Pilzapplikation wurden längere Zeit Antibiotika (Aureomycin bzw. Supracillin) verabfolgt. Bei nasaler Gabe konnten zwar interstitielle

Zellvermehrung mit Kulturmöglichkeit des verabreichten Pilzes viele Wochen später erzielt werden, die für i.Pn. typischen Veränderungen im Alveolarbereich fehlten aber immer. Bei intramuskulärer, intraperitonealer und intrapulmonaler Verabreichung des Soorpilzes bei 4—6 Wochen alten Mäusen und Ratten entstanden ausgedehnte Organverpilzungen mit weitreichenden Verwachsungen von Leber, Milz, Magen, Peritoneum oder Lunge, an denen die Tiere auch starben, niemals aber fanden sich histologisch mit i.Pn. identische Veränderungen. Auch nach vorhergehender parenteraler Sensibilisierung mit kleinen Soormengen und Reinjektion intraperitonal oder intrapulmonal ließen sich wiederum nur weitläufige Organverpilzungen, nicht aber echte i. Pn. erzielen.

Schließlich haben wir analoge Versuche mit einem Pilz aus der Lunge eines Kindes, das an i.Pn. verstorben war, an Mäusen und Ratten durchgeführt. Die Untersuchungsanordnung entspricht also völlig der von A. Csillag beschriebenen. Die Ergebnisse unterschieden sich von diesen schon dadurch, daß die Tiere nach der Behandlung nicht gestorben sind, daß aber auch alle sonstigen von A. Csillag beschriebenen Veränderungen fehlten. Auch die Ergebnisse von Simon konnten bei gleicher Versuchsanordnung bei Meerschweinchen nicht reproduziert werden. Bei Kaninchen ergab sich, ebenso wie bei Simon mit Soor + Penicillin allein ohne zusätzliche Listerieninfektion keine „Pneumocystose". Abschließend sei festgestellt, daß alle Bemühungen mit der von Simon und Csillag angegebenen Versuchsanordnung mit Hefe-Soorpilzen i.Pn. bei Versuchstieren hervorzurufen mißlangen. Wir sind nach kritischer Beurteilung der von Csillag mitgeteilten Ergebnisse ebenso wie Jirovec der Ansicht, daß die von ihr dargestellten Befunde nicht mit der i.Pn. der Frühgeburt übereinstimmen. Ihre Schlußfolgerung, daß Hefe-Pilze als Erreger der i.Pn. angesprochen werden müssen, können wir deshalb zunächst noch nicht anerkennen.

In der Folgezeit haben wir dann neugeborene Ratten für unsere Versuche verwandt. Wir konnten nämlich feststellen, daß sowohl Mäuse als auch Meerschweinchen höhere Antibiotika-Dosen nicht vertrugen. Jungmäuse starben bei intramuskulärer Penicillingabe von 1000 OE; die Meerschweinchen erlagen schon bei oraler Gabe eines Antibioticums in kurzer Zeit und erwiesen sich gegenüber intramuskulärer Penicillinapplikation außerordentlich empfindlich. Ratten dagegen vertragen auch verhältnismäßig hohe Antibiotikadosen gut. Antibiotische Mittel wurden gegeben, einmal um ein Überwuchern anderer Keime zu verhüten, andrerseits aber, um einen möglichen Bakterien-Antagonismus auszuschalten. Erstmalig wurde über die gelungene Erzeugung einer Pneumocystose im Tierversuch auf dem Südwestdeutschen Kongreß für Kinderheilkunde am 13. 6. 54 in Mainz berichtet.

Versuchsanordnung.

Neugeborene Ratten wurden 8—12 Tage lang in Lungenbrei-Aufschwemmung von Kindern, die an i. Pn. verstorben waren, mehrmals mit der Schnauze eingetaucht. Gleichzeitig bekamen die Tiere Supracillin 20000 OE pro Wurf, bzw. Aureomycin 50 mg pro Wurf täglich in dicker Lösung auf die Nase getropft. Dann wurde im Abstand von 4, 6 bzw. 8 Wochen mit hochdosierter Cortison-Gabe (5 mg pro Tier/Tag) unter gleichzeitiger Supracillin-Injektion i. m. (4000 OE) begonnen und diese Behandlung 2—10 Wochen lang fortgesetzt. Supracillin sollte eine durch die Cortison-Gabe mögliche Sepsis, wie wir sie bei Mäusen wiederholt erzielt hatten, verhüten. Schon bei der 14tägigen Lungenbrei + Supracillin- bzw. Aureomycingabe wurden immer wieder einzelne Rattenwürfe von den Muttertieren getötet und meist aufgefressen. Bei dem Versuch, Supracillin i.m. zu verabreichen wurden die Rattenjungen regelmäßig getötet. Diese Beobachtung hinderte uns auch an der eigentlich viel zweckmäßigeren Cortisongabe gleichzeitig mit der Infektion. Nur aus diesem Grund wurde Cortison erst nach Beendigung der Stillperiode verabreicht.

Die Tiere eines Wurfes bildeten einen Versuch. Bis zu seiner Beendigung vergingen im allgemeinen 3—4 Wochen. Wir können bisher 7 Versuche der geschilderten Art überblicken, bei denen „Pneumocystis carinii" im Tupf- oder Schnittpräparat gefunden werden konnten. Die Tiere magerten unter der Cortisonbehandlung ab, oder nahmen nur mangelhaft an Gewicht zu. Ein Teil der Tiere starb, andere wurden nach 4—8wöchentlicher Cortison-Supracillinbehandlung getötet. Bei stärkerer Ausdehnung pneumonischer Prozesse ließ sich Tachypnoe und Cyanose beobachten.

Makroskopisch fanden sich bei der Sektion keine nennenswerten Organveränderungen. Die Lunge war bei mikroskopischem „Pneumocysten"-Befund groß, die Pleura glänzend. Ergüsse in den Pleurahöhlen konnten nicht entdeckt werden. Die Pleura visceralis sah grau-bräunlich gefeldert aus, nicht zart-rosa, wie bei Normaltieren.

Von den Tierorganen wurden dann Lunge, Leber, Milz und Niere in Formalinlösung fixiert, in Paraffin eingebettet und mittels HE-Färbung und Giemsafärbung untersucht. Außerdem wurden von den Organen Tupfpräparate angefertigt und diese nach Giemsa- und Methylenblaufärbung mikroskopisch bei 1000facher Vergrößerung durchmustert.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen bei 3 der 7 positiven Untersuchungen dargestellt.

Versuch 13. *Versuchsanordnung.* Ab 3. Lebenstag 12 Tage lang Supracillin + Lungenbrei nasal. Die Tiere bekamen langsam gesteigerte Dosen von Cortison, bis zu 25 mg/die. Bei dieser hohen Dosierung ist ein Teil der Tiere an Sepsis gestorben. Ihre Lebensdauer nach Beginn der Cortison-Injektion überstieg nicht 3 Wochen. (Siehe Tab. 1)

Bei allen Tieren fand sich histologisch mäßige Zellvermehrung im Interstitium. 3 der 4 Tiere zeigten im Schnitt- bzw. Tupfpräparat „Pneumocysten".

Versuch 11 A. *Versuchsanordnung*: Ab 1. Lebenstag 12 Tage lang Supracillin + Lungenbrei nasal. Bei Tier 5—7 wurde die Cortison-Behandlung mit 12tägiger Unterbrechung während der angegebenen Zeit durchgeführt.

Erst bei 6—9wöchiger Cortison-Supracillin-Behandlung (5 mg/4000 OE) fanden sich in den Lungen vereinzelt „Pneumocystenherde". Bei 2—4wöchiger Behandlung sind „Pneumocysten" noch nicht zu beobachten. Die bei Tier 3 und 4 gesehenen Toxoplasmen entsprechen der Darstellung von A. WESTPHAL. (S. Tab. 2)

Tabelle 1.

Tier	Cortison-Supracillin-Behandlung a) Dauer, b) Beginn	Histologisch: Int. Zellvermehrung	Histologisch: Pneumocysten	Tupfpräp.: Wabenzellen	Tupfpräp.: Pneumocysten	Bemerkung
1	a) mit 49 Tagen b) nach 13 Tagen gestorben	(+)	((+))	((+))	((+))	—
2	a) mit 49 Tagen b) nach 15 Tagen gestorben	+	(+)	+	(+)	—
3	a) mit 65 Tagen b) nach 18 Tagen gestorben	++	∅	∅	∅	Sepsis!
4	a) mit 65 Tagen b) nach 17 Tagen gestorben	+	+	∅	∅	Sepsis!

Tabelle 2.

Tier	Cortison-Supracillin-Behandlung a) Beginn, b) Dauer	Histologisch: Int. Zellvermehrung	Histologisch: Pneumocysten	Tupfpräp.: Wabenzellen	Tupfpräp.: Pneumocysten	Bemerkung
1	a) mit 29 Tagen b) nach 14 Tagen gestorben	(+)	∅	∅	∅	teilweise Lungenödem
2	a) mit 29 Tagen b) nach 15 Tagen gestorben	(+)	∅	(+)	∅	—
3	a) mit 43 Tagen b) nach 28 Tagen gestorben	∅	∅	(+)	∅	Toxoplasmose
4	a) mit 43 Tagen b) nach 32 Tagen getötet	(+)	∅	(+)	∅	Toxoplasmose
5	a) mit 57 Tagen b) nach 90 Tagen getötet	+	((+))	(+)	(+)	—
6	a) mit 57 Tagen b) nach 74 Tagen getötet	(+)	((+))	(+)	+	—
7	a) mit 64 Tagen b) nach 67 Tagen getötet	++	((+))	+	+	Peribronchiale Lymphocyteninfiltrate

Versuch 24. *Versuchsanordnung.* Ab 5. Lebenstag 12 Tage lang Supracillin + Lungenbrei nasal. (S. Tab. 3)

Bei Behandlungsbeginn nach der 4. Lebenswoche (5 mg Cortison, 4000 OE Supracillin) starben die Tiere nach weiteren 4—6 Wochen. In den Lungen fand sich eine geringe herdförmige „Pneumocystose". Die stärkste „Pneumocysten"-Bildung ließ sich bei Cortison-Behandlungsbeginn mit 6 Wochen erzielen. Von den beiden behandelten Tieren starb aber nur mehr eines spontan. Bei Behandlungsbeginn im Alter von

9 Wochen und kurzzeitiger Behandlung kam es nicht mehr zu tödlichem Verlauf, auch nicht bei Gabe von 1 Einheit ACTH + 4000 OE Supracillin für 1 bzw. 2 Monate. In den Lungen konnten keine „Pneumocysten" mehr nachgewiesen werden. Eine beträchtliche lymphocytäre Infiltration im peribronchialen Gewebe deutete möglicherweise auf eine überstandene Infektion hin.

Es gelingt also bei der angegebenen Methodik in mehr oder minder starkem Maße „Pneumocysten" in der Rattenlunge hervorzurufen.

Tabelle 3.

Tier	Cortison-Supracillin-Behandlung a) Beginn, b) Dauer	Histologisch		Tupfpräp.		Bemerkung
		Int. Zellvermehrung	Pneumocytsen	Wabenzellen	Pneumocysten	
1	a) mit 34 Tagen b) nach 32 Tagen gestorben	∅	((+)) herdförmig	(+)	∅	Bakterien +
2	a) mit 34 Tagen b) nach 41 Tagen gestorben	(+)	(+)	∅	(+)	Bakterien ++ —
3	a) mit 51 Tagen b) 41 Tage 10 Tage später gestorben	++	+++	(+)	+	Pneumocysten auch im Interstitium
4	a) mit 51 Tagen b) nach 72 Tagen gestorben (20 Tage Pause)	+	((+)) herdförmig	++	+	—
5	a) mit 66 Tagen b) nach 5. Monat getötet	∅	∅	∅	∅	ab 3. Mon. ACTH 1 E/tgl.
6	a) mit 80 Tagen b) 11 Tage nach 4. Monat getötet	∅	∅	∅	∅	ab 3. Monat ACTH 1 E/tgl.

Ebenso wie beim Kinde finden sich diese ausschließlich auf die Lunge beschränkt. Die Deutung obiger Befunde scheint einfach. Es ließe sich behaupten, daß es durch Infektion junger Ratten mit Lungenbrei von Kindern, die an i. Pn. gestorben sind, und durch zusätzliche Abwehrschwächung mit hohen Cortisondosen gelungen ist, die Übertragung im Tierversuch durchzuführen. Die gefundenen Veränderungen an der Lunge stimmen mit denen bei der kindlichen Erkrankung überein.

Folgender Versuch zeigt aber die großen Schwierigkeiten, die dieser Deutung im Wege stehen:

Versuch 23 A. *Versuchsanordnung:* Zum Vergleich mit obigen Versuchen wurden 6 junge Ratten eines Wurfes *ohne* vorhergehende Gabe von Lungenbrei in der Neugeburtsperiode nur mit Cortison-Supracillin behandelt. (S. Tab. 4)

Trotz fehlender Infektion mit kindlicher Lunge wiesen die Tiere eine besonders ausgedehnte i. Pn. auf. Es wäre nun denkbar, daß die Tiere aerogen infiziert wurden. Sie wurden täglich mit den Tieren, die nasal

kindliche Lunge bekamen und z. T. später eine „Pneumocystose" aufwiesen, im gleichen Laboratoriumsraum zur Cortison-Supracillin-Injektion zusammengebracht. In der übrigen Zeit des Tages waren sie räumlich von ihnen getrennt. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre die, daß diese Tiere latent mit „Pneumocysten" infiziert waren. Die ersten

Tabelle 4.

Tier	Cortison-Supracillin-Behandlung a) Beginn, b) Dauer	Histologisch: Int. Zellvermehrung	Histologisch: Pneumocysten	Tupfpräp.: Wabenzellen	Tupfpräp.: Pneumocysten	Bemerkung
1	a) mit 37 Tagen b) nach 18 Tagen gestorben	+	∅	+	∅	viel Pilze Hyphen Bakt. ++
2	a) mit 37 Tagen b) nach 49 Tagen getötet	(+)	(+)	∅	(+)	—
3	a) mit 47 Tagen b) nach 76 Tagen gestorben (12 Tage Behandlungspause)	++	++ auch im Interstitium	++	++	—
4	a) mit 47 Tagen b) nach 76 Tagen gestorben (12 Tage Behandlungspause)	++	(+)	((+))	+	—
5	a) mit 58 Tagen b) 40 Tage dann nach 7 Tagen gest.	++	++	+	+	Pilzherd mit Hyphen
6	a) mit 58 Tagen b) 40 Tage; dann in 26 Tagen 14 mal behandelt; getötet	++	+++	+	+++	Pilzherd mit Hyphen

Beobachtungen über „Pneumocysten" sind ja an Laboratoriumstieren, auch Ratten, gewonnen worden (Chagas, Carini, Vianna, Delanoe, Meer und Brug u. a.). Man könnte annehmen, daß die Tiere des Versuches 23A schon vorher infiziert waren. Durch die starke Abwehrschwächung im Verlauf der Cortison-Gaben wäre dann die latente Infektion aktiviert worden. Bei diesem Versuch ist weiterhin bemerkenswert, daß die „Pneumocystose" um so stärker auftrat, je später mit der Cortison-Supracillin-Gabe begonnen worden war; des weiteren die Feststellung ausgedehnterer Pilzherde in den Lungen der am stärksten befallenen Tiere 5 und 6. Die Pilzherde zeigten schöne Hyphenbildung. Für die Vertreter der Pilztheorie mag dieser Befund als Beweis erscheinen, daß Pilze die wesentlichen Erscheinungen der „Pneumocystose" hervorrufen. Während nun in den Lungen dieser Tiere recht ausgedehnte „Pneumocysten"-Felder zu finden waren, zeigten die Pilzherde, die ja derselben Gegenwirkung des Körpers ausgesetzt waren, nicht die geringste Ähnlichkeit mit „Pneumocysten". Wir möchten annehmen, daß

die gefundenen Pilzherde in keinem Zusammenhang mit der Lungen-„Pneumocystose" stehen. Genau so wie im Anschluß an die intensive Cortison-Behandlung Sepsisfälle bei den Tieren beobachtet werden konnten, ist auch die Ausbreitung sonst wenig pathogener Pilze ohne weiteres möglich.

Histologische Befunde.

Als Charakteristika der i. Pn. im histologischen Bild werden folgende Erscheinungen aufgefaßt:

1. Es findet sich eine beträchtliche *interstitielle Zellvermehrung* mit Zunahme vor allem von monocytär-plasmacellulären Zellen.

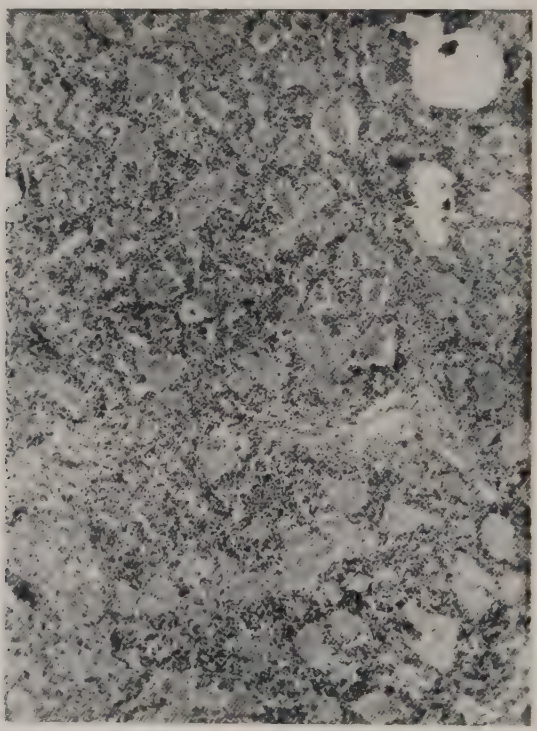


Abb. 1. Kindliche Lunge mit i. Pn. HE-Färbung. Schwache Vergrößerung.

2. Die *Alveolen* sind *mit schaumigem Material angefüllt*, in dem sich rundlich-ovale bis 1 μ große Körnchen nachweisen lassen. Das schaumige Material scheint bei HE-Färbung aus 4—6 μ großen Vacuolen zu bestehen. Einzelne dieser Vacuolen, die seit VANEC und JIROVEC sowie GIESE in engen Zusammenhang mit dem Erreger der i. Pn. gebracht werden, zeigen 8 Körnchen.

3. Die typischen *Formen der „Erreger"* lassen sich besonders günstig bei Giemsa-Langfärbung im Lungen-Tupfpräparat darstellen. Achterformen und Einzelkörnchen finden sich dabei häufig in größeren Massen zusammengelagert in einem dunkel-violetten Medium. Als besonders charakteristisch müssen die etwa 4—6 μ großen, meist runden, von einer Kapsel eingeschlossenen Gebilde angesprochen werden, die in ihrem Inneren 8 Körnchen enthalten. Die Körnchen selber lassen sich bei geeigneter Färbung in einen dunkleren roten Kern, der meistens exzentrisch gelagert ist, und in einen hellblauen Protoplasmasaum scheiden.

Abb. 1 zeigt nun das bekannte Bild der menschlichen, interstitiellen Pneumonie. Es läßt sich die starke Zellvermehrung im Interstitium und

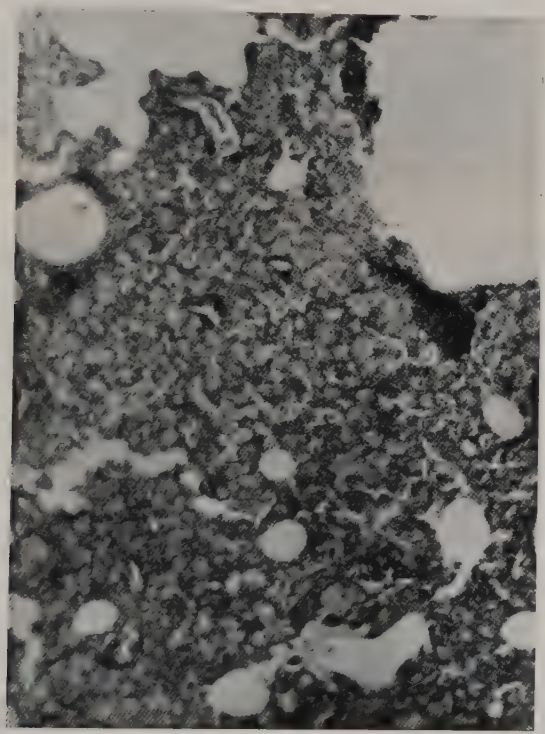


Abb. 2. Ratten-Lunge (Versuch 23/6). HE-Färbung. Schwache Vergrößerung.

die Ausfüllung der Alveolen mit einer etwas helleren Substanz feststellen. Denselben Eindruck vermittelt Abb. 2 von der Ratte. Auch hier sind die Alveolen größtenteils von einer schaumigen Masse angefüllt, die sich, wohl durch die Fixierung, etwas retrahiert hat. Die interstitielle Zellvermehrung ist weniger umfangreich als die der menschlichen Lunge. Abb. 3 und 4 läßt die typischen Achter-„Pneumocysten" erkennen, Abb. 3 beim

Mensch, Abb. 4 bei der Ratte. Abb. 5 zeigt den Alveolarinhalt in der menschlichen Lunge, Abb. 6 gleiche Veränderungen in der Rattenlunge. Nur bei den schwersten Ratten-Pneumonien war die gesamte Lunge in dieser Art umgewandelt. Häufiger fanden wir solch ausgedehnten Befall in einzelnen Lappenteilen oder in mehreren zusammenhängenden

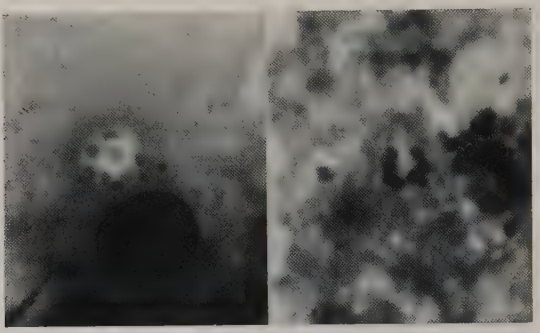


Abb. 3. Achter-Pneumocysten im Tupfpräp. der kindlichen Lunge. Giemsa-Langfärbung. 1000fache Vergrößerung.

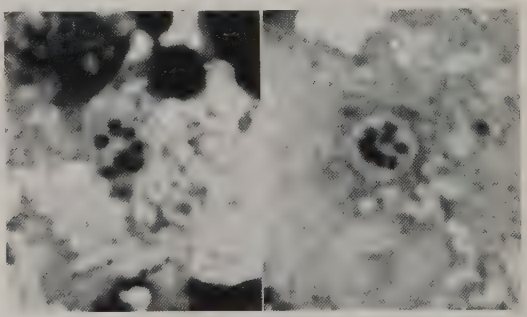


Abb. 4. Achter-Pneumocysten im Tupfpräp. der Ratten-Lunge. Giemsa-Langfärbung. 1000fache Vergrößerung.

Alveolenbezirken. So zeigt Abb. 7 einen herdförmigen Befall, der sich hier nur auf eine Alveole erstreckt.

Bei diesem Tier waren in der übrigen Lunge nur noch wenige andere Alveolen in der gleichen Weise verändert. In der übrigen Lunge fand sich eine interstitielle Zellvermehrung bei freien Alveolarlumina. Es entspricht das den Veränderungen, wie sie FINGERLAND darstellt. In Abb. 8 ist das beträchtliche Einwuchern von „Pneumocysten" in interstitielles Gewebe zu beobachten. Es ließen sich in diesem Präparat keine klaren Grenzen zwischen Lungengewebe und „Pneumocysten" finden. Abb. 9 zeigt eine Achter-„Pneumocyste", wie sie im Schnittpräparat der Rattenlunge beobachtet werden konnte.

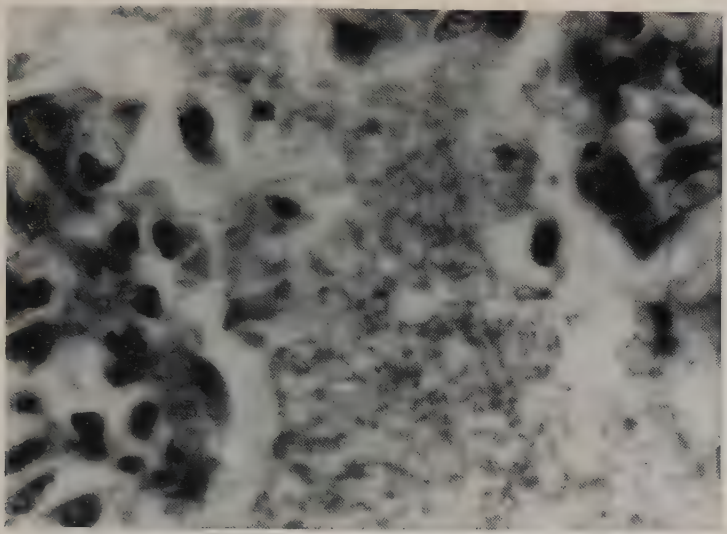


Abb. 5. Alveolarinhalt mit „schaumigem Material". Schnittpräp. der kindlichen Lunge HE-Färbung. 1000fache Vergrößerung.

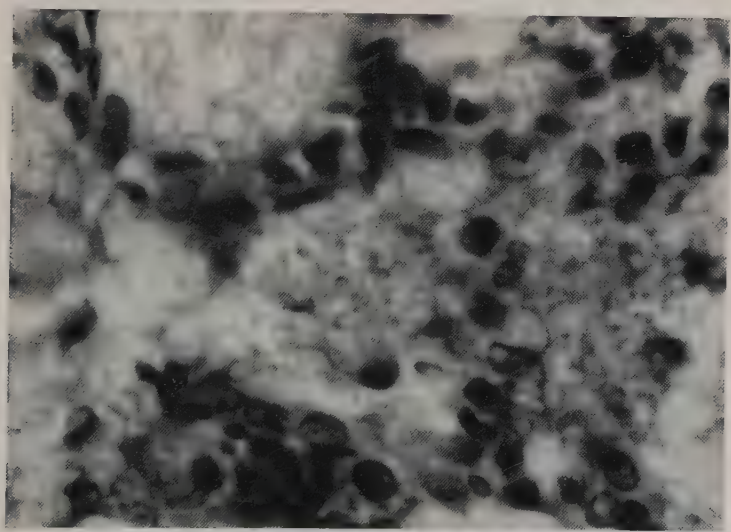


Abb. 6. Alveolarinhalt mit „schaumigem Material". Schnittpräp. der Ratten-Lunge. HE-Färbung. 1000fache Vergrößerung.

Die Ergebnisse der Beobachtungen überblickend, muß festgestellt werden, daß *histologisch und im Tupfpräparat bei Ratte und Mensch dieselben Erscheinungen gefunden werden.*

Zu Beginn scheint die Ratten-„Pneumocystose" einen ausgesprochen herdförmigen Charakter zu besitzen. Andere Lungengebiete zeigen

emphysematöse Überblähung bzw. reichlichen Gehalt an Schaumzellen. Wir verstehen darunter desquamierte Alveolarhistiocyten, deren Proto-

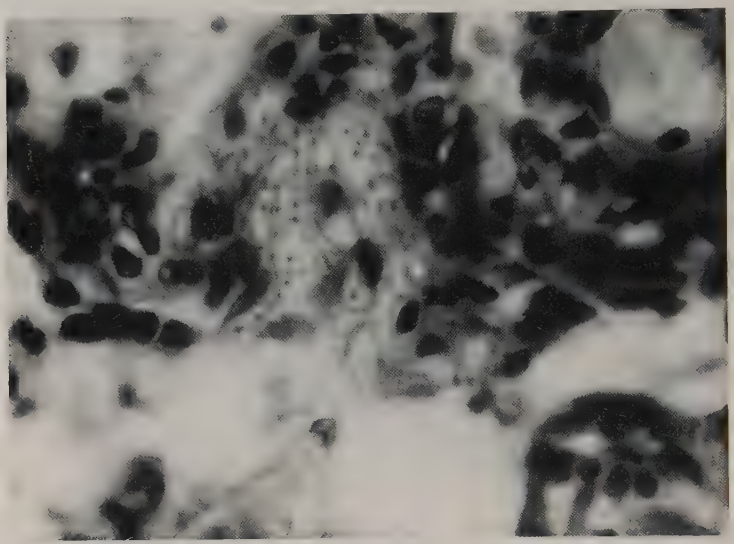


Abb. 7. Nur 1 Alveole mit Pneumocysten befallen, umliegendes Lungengewebe frei. Schnittpräp. der Ratten-Lunge. HE-Färbung. 1000fache Vergrößerung.

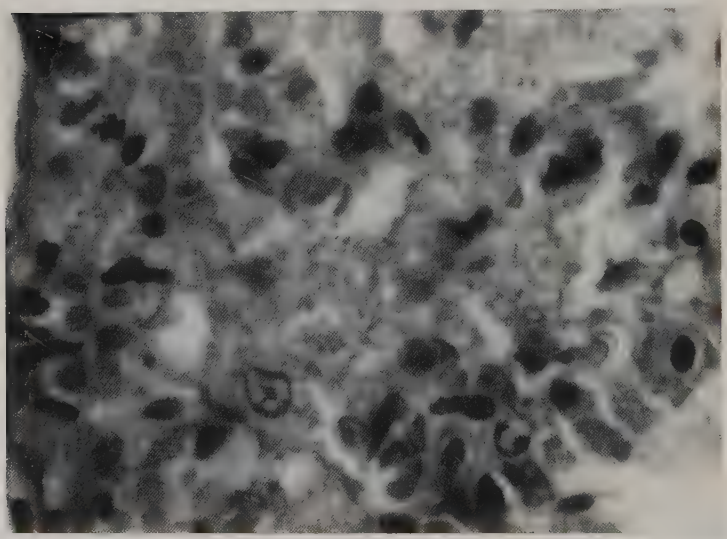


Abb. 8. Einwuchern von Pneumocysten in interstitielles Gewebe. Schnittpräp. der Rattenlunge. HE-Färbung. 1000fache Vergrößerung.

plasma völlig kleinvaculär ist. Diese Zellen finden sich sowohl im Tupfpräparat, als auch im Schnitt bei Ratte und Mensch bei i. Pn. Eine

schöne Darstellung dieser Zellen findet sich in der schematischen Zeichnung von Vanec u. Jirovec (Ann. paediatr. **180**, 4, 1953). Ob es sich bei diesen Zellen um Übergangsstadien zum Erregerbefall handelt, in dem Sinne, daß die Erreger ein intracelluläres Stadium durchmachen, läßt sich noch nicht entscheiden. Sie finden sich bei dieser Erkrankung in solcher Regelmäßigkeit, daß sie in irgendeinem Zusammenhang mit ihr stehen müssen.

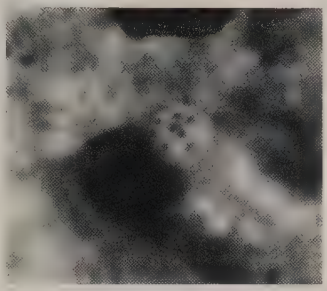


Abb. 9. Achter-Pneumocyste im Schnittpräp. der Rattenlunge. HE-Färbung. 1000fache Vergrößerung.

Mit der angegebenen Methodik ließ sich auch beim Tier eine ausgedehnte „Pneumocystose" erzielen. Infektion und zusätzliche Abwehrschwächung des Makroorganismus waren dazu nötig. Ja, der Schwächung des Organismus scheint bei der Entstehung der Erkrankung die Hauptbedeutung zuzufallen. Wir haben sie durch die langdauernde, hochdosierte Cortison-Anwendung erreicht.

Die Ratten-„Pneumocystose" unterscheidet sich allerdings auch in einigen Punkten von der menschlichen Erkrankung. Es konnten von uns häufiger Achterformen als beim Menschen beobachtet werden. Die „groups", dunkel-violette Anhäufungen von „Pneumocysten" im Tupfpräparat, finden sich dagegen bei der Rattenerkrankung seltener.

Zusammenfassung.

Es werden Versuche an Saugratten beschrieben, bei denen es gelungen ist, durch Lungenbreigabe von Kindern, die an i. Pn. gestorben waren und durch intensive Cortison-Supracillin-Behandlung eine mehr oder minder ausgedehnte „Pneumocystose" in den Lungen hervorzurufen. Sehr ausgedehnte „Pneumocystosen" bei Vergleichstieren ohne vorhergehende Lungenbrei-Verabreichung werden als Aktivierung einer latenten Infektion unter der Cortison-Supracillin-Behandlung gedeutet.

Die histologischen Unterlagen über die beobachtete Ratten-„Pneumocystose" werden unterbreitet. Es wird die Meinung vertreten, daß eine weitgehende Übereinstimmung der mikroskopischen Befunde zwischen Rattenpneumocystose und der menschlichen i. Pn. besteht. Damit ist es zum ersten Male gelungen, wiederholt eine interstitielle Pneumonie im Tierversuch zu erzeugen, die alle Charakteristika der menschlichen Erkrankung aufweist. Über Art und Einordnung des Erregers lassen sich bis jetzt keine bindenden Aussagen machen.

Literatur.

Bachmann, K. D.: Z. Kinderheilk. **31**, 263–266 (1954). — Bauch, R., u. L. Ladstätter: Klin. Wschr. **31**, 900–902 (1953). — Bieling, R.: Dtsch. med. Wschr. **1953**, 1801, 1802. — Carini, A., J. Maciel: Ann. paul. Med. e Cir. (Bras.)

2, 170 (1914). — Zbl. Bakt. **77**, 46 (1916). — Chagas, C.: Memm. Inst. Cruz Rio **1**, 159 (1909). — Brasil. Med. **1913**, 225. — Delanoe, M., et Mme. C. R. Pierre: Acad. Sci. **155**, 658 (1912). — Bull. Soc. Path. exot. **7**, 271 (1914). — Fingerland, A., u. V. Vortel: Schweiz. Z. allg. Path. **17**, 201 –220 (1954). — Giese, H.: Mschr. Kinderheilk. **101**, 147 (1953). — Hallauer, C.: Schweiz. med. Wschr. **1952**, 409. — Hamperl, H.: Klin. Wschr. **1952**, 820. — Herzberg, K., H. Herzberg-Kremmer u. G. May: Klin. Wschr. **1952**, 822. — Jirovec, O.: Mschr. Kinderheilk. **102**, 476 –485 (1954). — Kahler, J.: Ref. Pathol. Ges. 1952. — Krebs, H.: Wiss. Ausstellung; Dtsch. Ges. Kinderheilk. Kissingen 1953. — Petersen, U. K.: Münch. med. Wschr. **1953**, 1252 –1254. — Pliess, G.: Frankf. Z. Path. **64**, 185—208 (1953). — Simon, H.: Naturwissensch. **40**, 625—726 (1953). — Schwenkenbecher-Heimendahl, S.: Z. Kinderheilk. **29**, 373 (1951). — Vianna, G.: Brasil. Med. **1911**, 61; **1912**, 52. — Weisse, K.: Erg. inn. Med. N. F. 2 (1951). — Z. Kinderheilk. **67**, 54 (1949). — Weller, R.: Kinderärztl. Praxis, Jg. 22, 576 (1954). — Westphal, A.: Z. Tropenmed. u. Parasit. **4**, 549—554 (1953). — Ylinen, A., E. K. Ahvenaien et K. Penttinen: Ann. Med. exper. et biol. Fenniae **31**, 263—266 (1953).

Dr. R. Weller, Kinderklinik, München, Lindwurmstraße 4.

Anmerkung bei der Korrektur. Die gefundenen Ergebnisse konnten in weiteren 18 positiv verlaufenen Versuchen mit insgesamt 116 Tieren vollauf bestätigt werden Die in Versuch 23 A beschriebenen Pilzherde mit Hyphenbildung wurden dabei nicht mehr beobachtet. Die Folgerungen der Arbeit haben sich durch diese Untersuchungen nicht geändert.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 379—388 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. J. Ströder).

Polyostische, polytope, fast systematisierte Skeletaffektion mit parossalen Herden beim Säugling.

Von

H. Zeisel und G. Helbig.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Februar 1955.)

Nachdem Harzheim in unserer Klinik an dieser Stelle über eine polyostische, polytope, systematisierte Osteopathie, die Enchondromatose — insbesondere dabei zum Morbus Ollier Stellung nehmend — berichtet hat, hatten wir Gelegenheit bei einem jungen Säugling eine sehr ausgedehnte Skeletaffektion zu beobachten. Ihr eindrucksvolles röntgenologisches Bild, das bemerkenswerte histologische Substrat, ein gleichzeitiges Vorhandensein von einigen parossalen Herden, sowie schließlich die Schwierigkeit der Einordnung in bekannte Zustandsbilder rechtfertigen die Mitteilung.

Ein 6 Wochen alter weiblicher Säugling wurde wegen einer Ernährungsstörung und des gleichzeitig vorliegenden akuten Infektes der Luftwege aufgenommen.

Auszug aus der Krankengeschichte (Arch. 796/53).

Der 6 Wochen alte weibliche Säugling G. A. wurde am 18. 7. 1953 wegen eines fieberhaften Infektes der Luftwege in die Klinik aufgenommen. Die Familienanamnese war ohne Besonderheiten, 4 Geschwister des Kindes sind gesund.

Eigene Anamnese: Die Geburt verlief normal, das Geburtsgewicht betrug 3200 g. Der Säugling wurde gestillt, nur ab und an erfolgte Zufütterung einer $^1/_3$-Milch(!), ohne daß genaue Angaben über die Menge gemacht werden können. Nach Aussagen der Mutter habe das Kind gut getrunken und sei auch gut gediehen. 8 Tage vor der Klinikaufnahme waren Temperaturen aufgetreten, der Säugling begann zu husten, es stellte sich eine erschwerte Atmung ein. Ein „Höcker" an der rechten Fußsohle war der Mutter bald nach der Geburt des Kindes aufgefallen, doch hatte sie ihm keine weitere Bedeutung beigemessen.

Befund. Es handelt sich um einen dürftigen, blassen Säugling mit stark reduziertem Fettpolster. Das Gewicht beträgt 2900 g. Die Atmung ist beschleunigt, es besteht leichtes Nasenflügeln. Der Rachen ist gerötet, die Auskultation und Perkussion der Lunge ergibt den Befund einer Bronchitis-Bronchopneumonie. Sonst ist kein pathologischer Befund zu erheben. Die Hautveränderungen werden unten beschrieben, am Skeletsystem ist bei der klinischen Untersuchung keine Abnormität festzustellen. Die Temperatur beträgt 40°C., im Blutbild ist eine hypochrome

Anämie vorhanden (Hb 64%, Ery 3,3 Mill.), die weißen Zellen betragen 15000 i.mm³, wobei eine leichte Neutrophilie mit Linksverschiebung zu verzeichnen ist. Der Harn ist chemisch und mikroskopisch ohne Befund.

Verlauf. Unter Freiluftherapie, Medikation von Antibioticis und Kreislaufmitteln klingen die Erscheinungen des Infektes rasch ab. Es setzt eine langsame aber stete Gewichtszunahme ein, die während des Klinikaufenthaltes nur durch leichte interkurrente Infekte unterbrochen wird. Die Anämie bessert sich durch Beikost (Obst und Gemüse) langsam. Die Zahl der Reticulocyten bewegt sich zwischen 7—23‰. Nach zwei kleinen Bluttransfusionen tritt eine bessere Regeneration ein. Im infektfreien Inter-

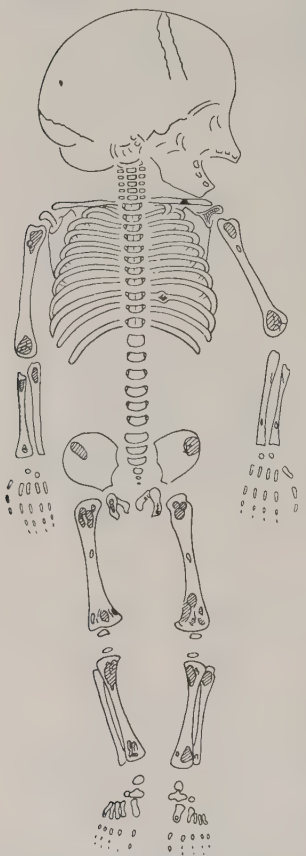


Abb. 1. Veränderungen im Skelet im Alter von 2 Monaten.

Abb. 2. Untere Extremitäten, Alter 6 Wochen.

vall werden noch folgende Befunde erhoben: Serumphosphate mit 35 E normal. Das Serumionogramm unauffällig: Ca 11,5 mg-%, Ph 5,4 mg-%, Na 331 mg-%, K 18,5 mg-%, Chloride 355 mg-%, Rest-N 24 mg-%. Das Serumeiweiß beträgt 5,94 g-%. Im Elektrophoresediagramm sind 57% Albumine, 11% α-Globulin, 12% β- und 16% γ-Globulin dargestellt. Im 24 Std-Harn werden 0,130 mg Corticoide und 0,26 mg 17-Ketosteroide ausgeschieden. Die Aminacidurie ist mit 2,3% der Gesamt-N-Ausscheidung normal. Zur Klärung der Verhältnisse im ZNS wird eine Lumbalpunktion vorgenommen: der Liquor ist unauffällig. Durch eine lumbale Encephalographie mit 20cm³ Luft stellt sich das Ventrikelsystem normal dar.

Bei der Entlassung im Alter von 4½ Monaten beträgt das Hb 75% bei 3,8 Mill. Ery, der Säugling ist munter und macht einen gesunden Eindruck, er wiegt 4500 g

und ist 75 cm lang. Die Weiterentwicklung ist normal, das Kind lernt im Alter von 12 Monaten laufen und ist weiterhin unauffällig.

Auffällig waren vier in der Subcutis gelegene, derbe, fast harte, wenig verschiebliche, aber mit der Haut nicht verbackene Knoten, einer von Haselnußgröße am Parietale rechts, zwei erbsengroße neben der Wirbelsäule in Höhe der 10. Rippe symmetrisch rechts und links und der letzte von der Größe einer kleinen Nuß an der rechten Fußsohle in der Gegend des Köpfchens vom Metatarsale I. Die Haut war frei von Pigmentflecken. Zur Klärung des fraglichen Zusammenhanges mit dem Knochen wurden

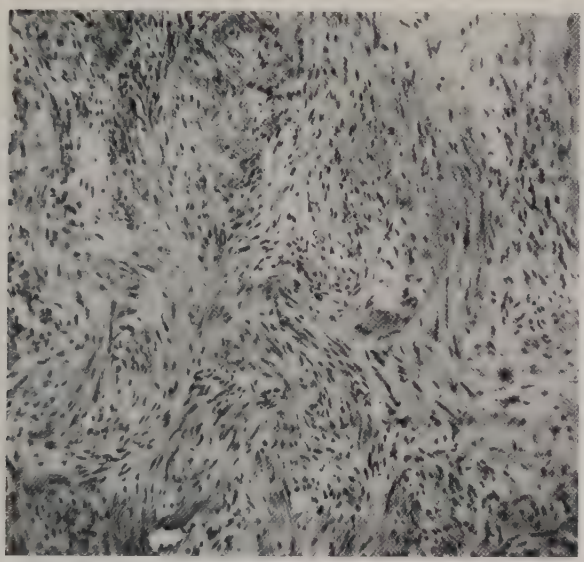


Abb. 3. Weichteilschnitt, schwache Vergrößerung, Lebensalter des Probanden 2 Monate.

Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten vorgenommen. Deren auffälliges Ergebnis veranlaßte die radiologische Untersuchung des gesamten Skeletes. In der Metaphyse, sehr nahe der Epiphyse, waren fast in sämtlichen Röhrenknochen „Cysten" vorhanden. Stellenweise hatte man den Eindruck von Seifenblasenbildern. Aber auch in den bindegewebig vorgebildeten Knochen waren entsprechende Herde festzustellen.

Abb. 1 zeigt die Topographie der Veränderungen des Skeletes im Alter von 2 Monaten. Der Röntgenbefund der unteren Extremitäten wird durch Abb. 2 wiedergegeben.

Von vornherein war nicht zu entscheiden, ob es sich um Cysten oder Pseudocysten handelt. Da die parossalen soliden Tumoren als zum Zustandsbild gehörend betrachtet werden dürften, war zu schließen, daß es sich bei den Knochenherden um Pseudocysten handeln könnte. Ohne

Vorliegen eines histologischen Substrates müssen die differentialdiagnostischen Überlegungen äußerst weitgreifen. Vorerst wurde ein Knötchen aus der Subcutis im Rücken excidiert. Es ergab sich, daß eine Mantelzone aus Spindelzellen vorliegt, wobei diese oft zu Bündeln angeordnet sind, diese sich aber ungeordnet verflechten. Der Kern des Knötchens ist zellarm und es liegen gebündelte kollagene Fibrillen vor. Zentral ist eine Kalkbestäubung vorhanden (Abb. 3). Es lagen also Veränderungen fibrös-fibromatöser Natur im parossalen Herd vor. Ähnliches erhofften

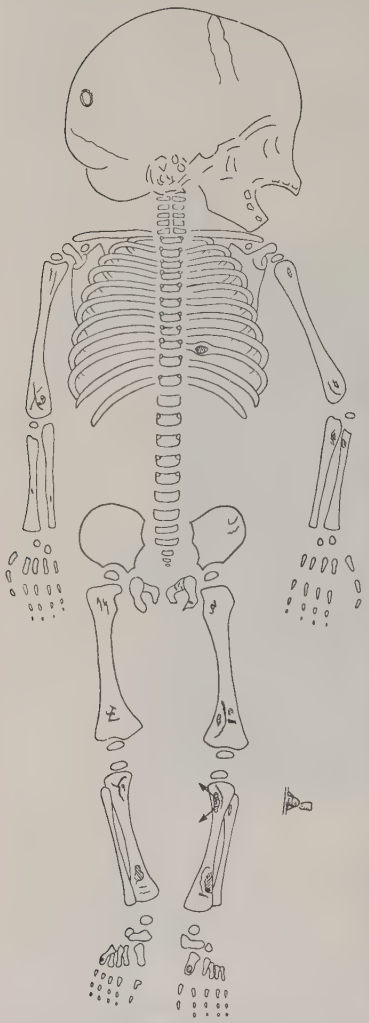


Abb. 4. Veränderungen im Skelet im Alter von 8 Monaten. Probeexcision aus dem linken Tibiakopf.

Abb. 5. Untere Extremitäten, Alter 8 Monate.

wir im Knochen vorzufinden. Es wurde eine Probeexcision aus dem rechten Tibiakopf vorgenommen. Diese lieferte leider aus dem „morschen" Knochengebiet nur wenige Bröckel. Es waren einige Markbuchten der primären Spongiosa mit einem äußerst zellreichen fibrösen Mark ausgefüllt, doch war eine einwandfreie Beurteilung schwierig.

Nachdem die Ernährungsstörung weitgehend behoben war, wurde der Säugling entlassen. Im Alter von 8 Monaten erfolgte *Nachuntersuchung*. Jetzt waren die parossalen Herde praktisch — bis auf Reste — geschwunden, und auch röntgenologisch zeigte sich eine deutliche Rückbildung der Veränderungen im Skelet.

Abb. 4 und Abb. 5 zeigen die Veränderungen im Alter von 8 Monaten.

Jetzt wurde eine erneute *Probeexcision*, nunmehr aus dem linken Tibiakopf, vorgenommen. Die Corticalis war intakt, sie schimmerte aber

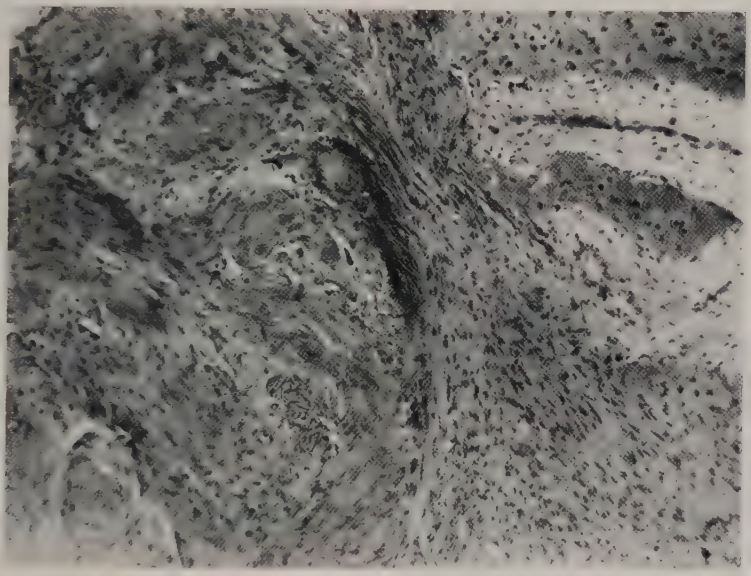


Abb. 6. Knochenbiopsie, Lebensalter 8 Monate, schwache Vergrößerung.

bläulich. Das Knochenmark darunter war derb. Histologisch liegt ein spindelzelliges Gewebe vor, wobei die Spindelzellen zu Bündeln, Wirbeln und Knäueln angeordnet sind, öfter mit Andeutung einer Reihenstellung der Kerne. Zellärmere Bezirke zeigen deutlich eine faserige Grundsubstanz, die basophil ist. Etliche Knorpelinseln sind eingestreut, mehrkernige Riesenzellen vereinzelt vorhanden. Das Knochenmark des anliegenden Bezirkes der sekundären Spongiosa ist zellarm-fibrös, wenig vascularisiert (Abb. 6, 7a u. b)[1].

Die Herren Prof. Uehlinger, Zürich, und Prof. Jaffé, New York, waren so liebenswürdig, die mikroskopischen Präparate und das Zustandsbild zu beurteilen, wofür wir ihnen besonders danken.

[1] Herrn Privatdozent Dr. Holle und Dr. Schauz, Chirurgische Universitäts-Klinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. Wachsmuth), danken wir für die Durchführung der Probeexcision und Anfertigung der histologischen Präparate.

Eine weitere Kontrolle erfolgte im Alter von 1½ Jahren. Das Mädchen hatte sich gut entwickelt und hatte mit 12 Monaten bereits laufen gelernt. Die Untersuchung ergab, daß in der Subcutis keinerlei Knoten mehr zu tasten waren. Pigmentflecken waren nicht vorhanden. Röntgenologisch hatten sich alle Skeletherde zurückgebildet.

Abb. 8 zeigt die Rückbildung der Veränderungen im Skelet. Abb. 9 zeigt die Verhältnisse an den unteren Extremitäten. Bis auf zwei etwas

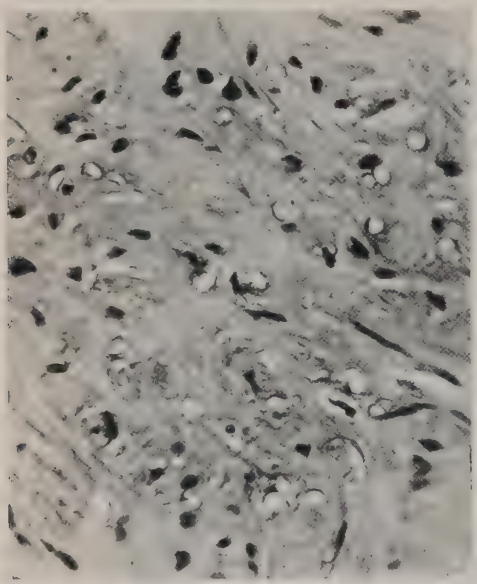


Abb. 7a.

Abb. 7b.

Abb. 7a u. b. Knochenbiopsie, Lebensalter 8 Monate, starke Vergrößerung. a Knorpelinsel, b mehrkernige Riesenzelle.

dichtere Bezirke in der Spongiosa im Meta-Diaphyse-Gebiet in den Tibiae sind normale Verhältnisse vorhanden.

Bei der Inspektion der ersten Röntgenbilder mußte man vor allem die Frage der Enchondromatose einer näheren Betrachtung unterziehen. Dieses Zustandsbild war bereits in einer ausgeprägten Form an unserer Klinik zur Beobachtung gekommen und Harzheim hat darüber ausführlich berichtet. Es handelt sich dabei um ein systematisiertes, polyostisches, polytopes Leiden, wobei Synonyma wie chondrale Dysplasie, Dyschondroplasie, multiple Enchondromatose, Olliersche Wachstumsstörung usw. gebraucht werden. Es liegen chondromartige Wucherungen der Epidiaphysengrenzen knorpelig vorgebildeter Knochen vor, wobei diese nach Langenskiöld ihren Ursprung in der Epiphysenfuge oder dem Perichondrium bzw. Periost haben und mit dem Wachstum des Knochens aus der Epiphysenfuge distalwärts und auf die Außenfläche

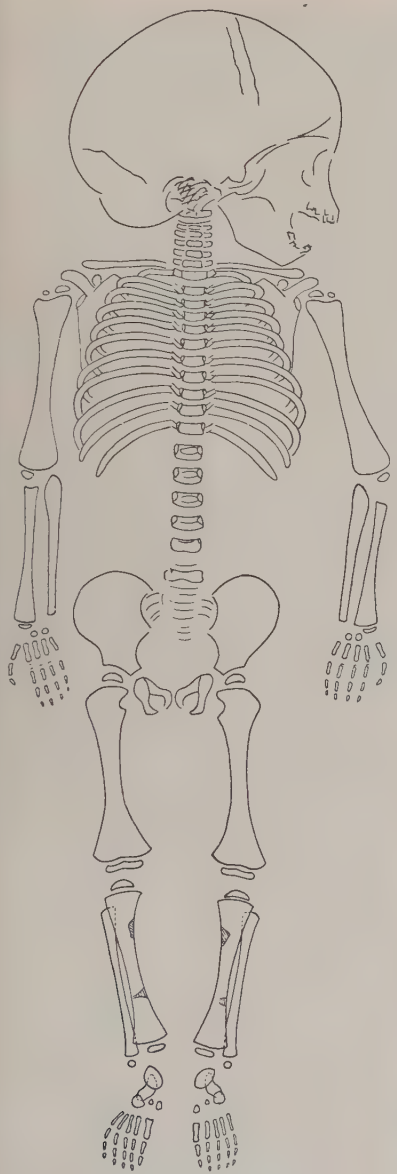


Abb. 8. Veränderungen im Skelet im Alter von 1 ½ Jahren.

des Knochens verlagert werden. Das Vorhandensein einer solchen Störung war auf Grund der systematisierten, in der Metaphyse gelegenen Herde durchaus zu diskutieren. Die Histologie im Alter von 8 Monaten mit Faserknorpel und Knorpelinseln im Knochenexcisat konnte auf eine besondere Form der Enchondromatose hinweisen. Nicht einzuordnen waren die röntgenologischen Herde in den bindegewebig vorgebildeten Knochen (Parietale, Clavicula, Scapula, Rippe) und die parossalen fibrös-fibromatösen Herde. Die rasche und kom-

Abb. 9. Untere Extremitäten, Alter 1 ½ Jahre.

plette Rückbildung der Veränderungen spricht auch gegen das Vorliegen einer Dyschondroplasie.

Auf Grund der fibrösen Veränderungen im Weichteilschnitt glaubten wir vorerst dieselben Veränderungen auch im Skelet vorliegen zu haben und nahmen an, daß es sich um das Zustandsbild der polyostotischen

fibrösen Dysplasie Jaffé-Lichtenstein handelt. Bei diesem Krankheitsbild liegt eine Störung der Skeletentwicklung mit ausgedehntem Ersatz des Knochenmarkes durch zellarmes, faserreiches, derbes Bindegewebe vor. Auf Anregung von Jaffé hat Lichtenstein 1938 diese Skeleterkrankung als besonderes Erscheinungsbild beschrieben. Es wurde dadurch aus dem großen Formenkreis der „Ostitis fibrosa" herausgehoben, der 1926 von Christeller und Frangenheim aufgestellt wurde und um dessen Klärung vor allem Hellner sich neuestens bemüht. In der Literatur waren entsprechende Beobachtungen unter verschiedenen Namen vor allem der Ostitis fibrosa generalisata (v. Recklinghausen) niedergelegt. — Zusätzliche Elemente enthält das von Albright und Mitarbeiter 1937 beschriebene Krankheitsbild, wo Pigmentflecken der Haut hinzukommen und eine Pubertas präcox vorliegt. Dabei scheint vor allem das weibliche Geschlecht betroffen zu sein.

Weil dürfte 1922 als erster das Zustandsbild beschrieben haben. Er berichtet über ein 9jähriges Mädchen mit Pubertas präcox, Pigmentationen und Skeletveränderungen. Er glaubte, eine ungewöhnliche Form der Osteopsathyrose liege vor.

Uehlinger beschreibt 1940 einen ausgeprägten Fall dieses Krankheitsbildes, wo zusätzlich Knochen unabhängig zwei Fibromyxome vorlagen. Er schlug die Bezeichnung Osteofibrosis deformans juvenilis vor. Dafür tritt auch Hellner ein. Die Krankheit beginnt im frühen Kindesalter, Boenheim u. McGavack berichten bei ihrer Zusammenstellung über Vorkommen beim Säugling. Sie verläuft in Schüben, um mit der Pubertät zu einem gewissen Abschluß zu kommen. Ausdifferenzierung von Faserknochen ist möglich, röntgenologisch tritt dann an die Stelle der Aufhellungen eine äußerst feinporige Spongiosastruktur. An Lokalisationstypen unterscheidet man: a) monostischer und diostischer Typus, b) monomeler Typus, c) unilateraler bimeler Typus, d) bilateraler polyostischer Typus. — Veränderungen des Stoffwechsels der Knochenherde fehlen, Eingriffe an den Nebenschilddrüsen sind wiederholt, aber erfolglos, wie auch zu erwarten, vorgenommen worden.

Das Vorhandensein von Pigmentflecken beim *Albright-Syndrom* einerseits, intraossäre Neurinome bei der Neurofibromatose andererseits veranlaßten Ferrero 1943 und Thannhauser ein Jahr später dazu die Vermutung zu äußern, daß zwischen beiden Krankheiten enge Beziehungen bestehen. Letzterer Autor spricht von einem intraossären Neurofibrom sine nervis. Jaffe stellte sich 1945 gegen diese Auffassung, Albright (1947) und Miller (1953) äußern sich auf Grund von ausgedehnten Studien und Überlegungen gegen diese Interpretation. Dabei sagt Miller, daß die bündeligen und wirbeligen Strukturen allen Tumoren aus Spindelzellen zukomme. Albright weist darauf hin, daß es noch nie gelungen sei, in den intraossären Neurofibromen Knochenbildung nachzuweisen.

Mit der Frage der Neurofibromatose mußten wir uns aber noch besonders auseinandersetzen, da Caffey in seiner „Röntgendiagnostik des

Kindesalters" Bilder eines Säuglings demonstriert, die denjenigen unseres Patienten ähnlich sehen. Sie entstammen einer Arbeit von Holt u. Wright, die über Veränderungen am Skelet bei 127 Fällen von Neurofibromatose berichten. Die Autoren schildern einen 4 Monate alten weiblichen Säugling, der multiple subcutane Tumoren aufwies, die histologisch als Neurofibrome bezeichnet wurden. Im Skelet waren „Cysten" vor allem in den Metaphysen der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten vorhanden. Ein Jahr später waren alle Knochenläsionen verschwunden, die Tumoren in der Unterhaut sehr gut zurückgegangen. Bei einem weiteren Probanden sollen bereits bei der Geburt multiple flexible Tumoren über dem Stamm und den Extremitäten aufgefallen sein; radiologisch waren im Alter von 6 Wochen „Cysten", aber auch Auftreibungen der langen Knochen, nachweisbar bzw. vorhanden. Histologisch wurden die Hauttumoren als Neurofibrome deklariert, aus den Knochen konnte leider kein geeignetes Material zur histologischen Untersuchung gewonnen werden. Im Alter von 8 Monaten hatten sich die Herde in der Haut vollkommen zurückgebildet, diejenigen der Knochen weitgehend. Die Autoren finden die spontane Rückbildung von intraossären Neurofibromen äußerst bemerkenswert und sie sei bishin noch nicht bekannt.

Der histologische Befund des Knochenexcisates bei unserem Probanden wies uns auf das nicht ossifizierende Knochenfibrom von Jaffé-Lichtenstein hin. Die Autoren interpretieren die Störung als einen benignen Tumor, hervorgegangen aus dem Bindegewebe des Knochenmarkes. Histologisch bestehen die Herde aus Bündeln und Wirbeln hämosiderinbeladener Spindelzellen, vereinzelten mehrkernigen Riesenzellen und spärlich kollagener Zwischensubstanz. In den Randabschnitten sind oft Nester von Schaumzellen vorhanden. Dieses Fibrom ist vor allem in den unteren Extremitäten anzutreffen, wobei es in der Metaphyse von Röhrenknochen liegt. In der Regel kommt es monostisch vor. Schinz et al. geben an, daß das 5.—20. Lebensjahr bevorzugt ist. Verknöcherung fehlt, gelegentlich bilden sich die Herde spontan zurück. Hatcher berichtet über Untersuchungen bei 45 Patienten, bei denen 51 Läsionen, alle an den unteren Extremitäten, vorhanden waren. Bei 5 Patienten waren dabei in mehr als einem Knochen Herde festzustellen. Der jüngste Patient war 6 Jahre und der älteste 40 Jahre. Zu dem Zeitpunkt, wo die Störung erstmalig diagnostiziert wurde, waren alle Kinder. Die Defekte bei den älteren Patienten hatten röntgenologisch Zeichen, die auf eine lange Dauer der Störung hinwiesen. Der Autor nennt die Veränderungen „lokalisierte fibröse Läsionen in der Metaphyse von langen Knochen". Bei 17 Patienten wurde der Herd chirurgisch entfernt und histologisch untersucht. In der Regel heilten die Veränderungen spontan ab. Da er bei 14 Probanden gleichzeitig epiphysäre Störungen vom Typ der aseptischen Knochennekrosen vorfand, glaubt er an einen Zusammenhang in

der Pathogenese beider Störungen. Primär sollen Störungen des Gefäßsystems vorliegen.

Uehlinger meint, daß es sich bei unserem Probanden um eine dem nicht ossifizierenden Knochenfibrom nahestehende Skeletaffektion handeln dürfte. Die Lokalisation der Herde, das histologische Bild mit reichlich Faserknorpel und Knorpelinseln im Excisat des 8. Lebensmonats, läßt an eine Enchondromatose aber mit Faserknorpel denken. — Jaffé urteilt, daß das Vorliegen einer Störung vom Typ des nicht ossifizierenden Knochenfibroms am naheliegendsten sei. Histologisch mehr oder minder ähnliche, radiologisch ebenfalls in der Vielzahl bei einigen Probanden beobachtete Knochenherde, sollen restlos zur Abheilung kommen können (Jaffé, persönliche Mitteilung).

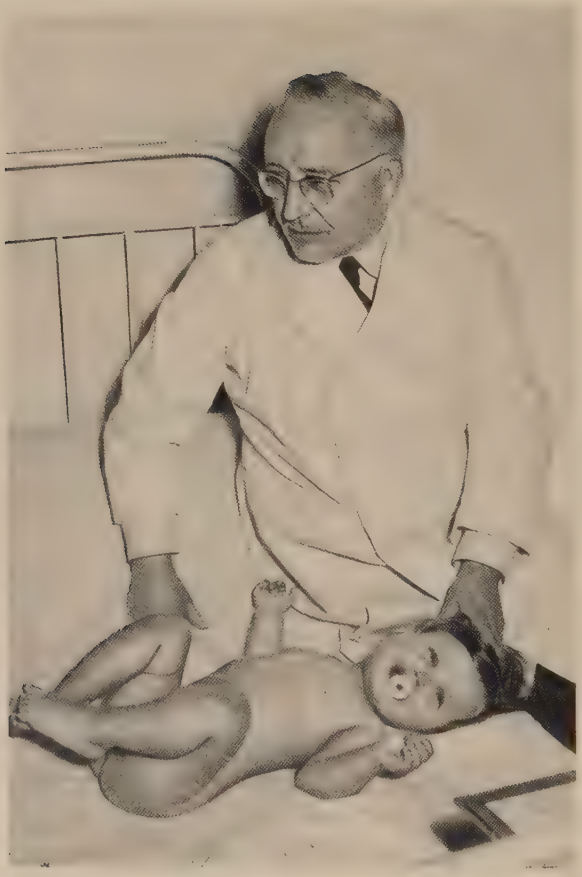
Zusammenfassung.

Wir möchten das Zustandsbild folgendermaßen beurteilen: Bei einem 2 Monate alten weiblichen Säugling kommt eine polyostische, polytope, fast systematisierte Knochenfibromatose mit einzelnen parossalen Herden zur Beobachtung. Nach anamnestischen Angaben waren letztere bereits bei der Geburt vorhanden, die Veränderungen im Skelet dürften somit auch bereits in der Fetalzeit entstanden sein. Die parossalen Herde sprechen dabei mehr für das Vorliegen einer Neubildung als das Vorhandensein einer Dysplasie. Bis zum 8. Lebensmonat erfolgte praktisch eine restlose Rückbildung der parossalen Herde, eine deutliche Verkleinerung der Knochenherde trat ein. Im Alter von 1½ Jahren waren im Skeletsystem praktisch normale Verhältnisse zu verzeichnen. Pigmentflecken in der Haut konnten bei dem Probanden während der ganzen Beobachtungszeit nicht aufgefunden werden. Die Ätiologie der Affektion bleibt unklar.

Literatur.

Albright, F.: J. Clin. Endocrin. **7**, 307 (1947). — Albright, F., A. M. Butler, A. O. Hampton and P. Smith: New England J. Med. **216**, 727 (1937). — Boenheim, F., u. Th. H. McGavack: Erg. inn. Med. **3**, 157 (1952). — Caffey, J.: Pediatric X-Ray Diagnosis (Publish. Inc.) Chicago 1950. — Ferrero, C.: Thése Nr. 1790, Genêve 1942. — Harzheim, J.: Z. Kinderheilk. **69**, 37 u. 49 (1951). — Hatcher, C. H.: Ann. Surg. **122**, 1016 (1945). — Hellner, H.: Die Knochengeschwülste. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1950. — Holt, J. F., and E. M. Wright: Radiology **51**, 647 (1948). — Jaffe, H.: J. Mt. Sinai Hosp. **12**, 364 (1945); persönliche Mitteilung 1954. — Jaffé, H., and L. Lichtenstein: Amer. J. Path. **18**, 205 (1942). — Langenskiöld, A.: Acta orthop. scand. (Køpenh.) **17**, 93 (1947). — Langenskiöld, A., u. W. Edgren: Acta orthop. scand. (Køpenh.) **19**, 19 (1949). — Lichtenstein, L.: Arch. Surg. **36**, 874 (1938). — Lichtenstein, L., u. H. L. Jaffé: Arch. Path. **33**, 777 (1942). — Miller, G.: Fortschritte der Röntgenstrahlen. **78**, 1—21 (1953). — Schinz, H. R., W. E. Baensch, El. Friedl, E. Uehlinger: Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Stuttgart: G. Thieme 1952. — Thannhauser, S. J.: Medicine **23**, 105 (1944). — Uehlinger, E.: Virchows Arch. path. Anat. **306**, 255 (1940). — Fortschr. Röntgenstr. **64**, 41 (1941). — Weil, E.: Klin. Wschr. **1922**, 2114.

Dr. H. Zeisel, Universitäts-Kinderklinik, Würzburg.



H. Klein-Schmidt

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76

Springer-Verlag
Berlin · Göttingen · Heidelberg

Am 18. 6. d. J. wurde Professor Hans Kleinschmidt 70 Jahre alt. Freunde und Schüler haben diesen Tag zum Anlaß genommen, mit einer Anzahl wissenschaftlicher Arbeiten einen Mann zu ehren, der zu den markantesten Erscheinungen der lebenden Pädiatergeneration gehört.

Hans Kleinschmidt wurde am 18. 6. 1885 als Arztsohn in Elberfeld geboren. Nach dem Studium der Medizin, das er 1908 beendete, tat er rasch den für seine Laufbahn entscheidenden Schritt: bereits 1909 wurde er Assistenzarzt an der Kinderabteilung der Medizinischen Klinik zu Marburg. Dort habilitierte er sich bereits 1913.

Freilich war die Kinderabteilung in Marburg nur klein. Aber die Marburger Zeit hat Kleinschmidt den Kontakt mit einem Mann vermittelt, der ihn tief beeindruckt hat, und dem er immer hohe Verehrung bewahrte, mit Emil von Behring. 1913 ging Kleinschmidt an die Charité und fand dort in Adalbert Czerny auch den klinischen Lehrer. Schon 1920, wenige Tage nach seinem 35. Geburtstag, wurde er auf den Lehrstuhl für Kinderheilkunde der Universität Hamburg berufen. 1931 folgte er einem Ruf nach Köln und damit an eine Klinik, deren großes und reiches Krankengut seinen Wünschen besonders entgegenkam. Der Luftkrieg zerschlug Köln und seine Kinderklinik. Auf der Rheininsel Nonnenwerth fand man eine behelfsmäßige Unterkunft. Nach dem Tode Bessaus rief man Kleinschmidt an die Charité. Aber es zog ihn, als der Zusammenbruch Deutschlands täglich näher rückte, zu seiner Kölner Klinik. Er erreichte sie nicht mehr; zwischen den Fronten, die sich von Osten und Westen näherten, wurde er in *Göttingen* auf den verwaisten Lehrstuhl für Kinderheilkunde berufen.

Mit allen Kräften bemühte sich Kleinschmidt, die Folgen des Krieges auf seinem Gebiet zu beseitigen. Seiner Tatkraft war es zu danken, daß — in schwerer Zeit — die zu kleine Göttinger Kinderklinik einen Neubau erhielt. Der erste Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde fand unter seinem Vorsitz in Göttingen statt, die Deutsche Vereinigung für die Fürsorge des Kindesalters wurde von ihm wieder ins Leben gerufen.

Das wissenschaftliche Werk Kleinschmidts in einem kurzen Aufsatz zu würdigen, ist unmöglich. Nahezu dreihundert Veröffentlichungen

zeugen von einer fruchtbaren Forschertätigkeit, deren Charakteristikum ist, daß sie *alle* Gebiete unseres Faches berührte und durchdrang. Wenn nach Bakteriologie, Serologie und Immunitätslehre ihm besonders nahe liegen und er hier — beispielsweise bei der Differenzierung der Keuchhusten- und Influenzabakterien, der Entdeckung unbekannter Anärobien beim Säugling — „Grundlagenforschung", wie es heute heißt, leistete, so ist doch das Ziel seiner Forschertätigkeit immer das kranke Kind. Dem Kinde zu helfen, indem er die Diagnostik, Pathogenese und Therapie der Kinderkrankheiten zu verbessern suchte, ist sein Bestreben. Dem jungen Arzt von heute ist es kaum bewußt, wieviel von dem, was heute selbstverständliches und schon anonymes Wissen ist, auf Kleinschmidt zurückgeht. So finden wir seinen Namen bei den jedem Arzt bekannten Arbeiten über Säuglingsernährung und Ernährungstherapie wie bei den Infektionskrankheiten, der Diphtherie, dem Scharlach, dem Keuchhusten, der Poliomyelitis, vor allem der Tuberkulose. Ein durch Influenzabacillen hervorgerufenes Krankheitsbild wurde erstmalig von ihm beschrieben. Aber auch den Blutkrankheiten, dem Diabetes, der Nephrose, vor allem auch den heute anscheinend neu entdeckten psychogenen Gesundheitsstörungen wandte er seine Aufmerksamkeit zu. Schon 1933 richtete er in Köln, wie später auch in Göttingen, eine heilpädagogische Abteilung ein. Diese reiche Tätigkeit brachte nicht nur der Kinderheilkunde Gewinn, sondern ist auch die Grundlage der umfassenden Sachkenntnis Kleinschmidts. Es nimmt daher nicht wunder, daß Emil Feer in ihm den geeigneten Nachfolger für sein Lehrbuch der Kinderheilkunde sah. Wer das Glück hatte, an seiner Klinik arbeiten zu dürfen, den beeindruckte vor allem die unbegrenzte klinische Erfahrung und die souveräne Beherrschung aller Probleme bis in die kleinsten Einzelheiten hinein, zudem seine Uneigennützigkeit und der tiefe Ernst, mit dem er alle seine Pflichten erfüllt, und das warme Herz, das für die ihm anvertrauten Kinder, aber auch für alle seine Mitarbeiter schlägt. Niemand kennt ihn müde. Wer ihn auch immer braucht, für den ist er da. Dieses Maß an Pflichterfüllung und Berufsethik, das ihm eine Selbstverständlichkeit ist, erwartet er freilich auch von seinen Mitarbeitern, darin nicht immer ganz bequem, aber eben darum ein Erzieher.

Eine Reihe von Ehrungen zeigt, daß Kleinschmidts Werk Widerhall gefunden hat. Er ist Ehrenmitglied des Robert-Koch-Instituts, Senatsmitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher in Halle, Ehrenmitglied europäischer und amerikanischer pädiatrischer Gesellschaften.

Es ist kein Otium, in das Hans Kleinschmidt sich nach seiner Emeritierung zurückzog. Eingedenk eines Wortes seines Lehrers Czerny,

daß der Arzt wahre Befriedigung vor allem aus der *Vorbeugung* der Krankheiten erhalte, widmet er seine unverminderte Kraft und seine Erfahrung der Bekämpfung der beiden Infektionskrankheiten, die heute die größte Gefahr des Kinderlebens darstellen: der Tuberkulose und der Poliomyelitis.

Nicht nur seine Schüler und Freunde, die in diesem Heft noch nicht alle zu Worte kommen konnten, viele dankbare Eltern und gesundete Kinder, zu deren Sprecher wir uns machen dürfen, wünschen ihm, dem Meister und sorgenden Mentor unseres Faches, noch viele Jahre in Gesundheit und Schaffenskraft.

Joppich, Göttingen.

Hochgeehrter Herr Kollege,

Empfangen Sie zu Ihrem 70. Geburtstag meine herzliche Gratulation und meine besten Wünsche: Mögen Ihre große Arbeitslust und Ihre fruchtbaren Leistungen noch viele Jahre dauern.

Ich schätze mich glücklich, daß es mir gelungen ist, Sie für die 12. Auflage unseres Lehrbuches zu gewinnen. Sie waren seither immer der beste Mitarbeiter und haben das Verdienst, daß das Buch noch zu meinen Zeiten immer steigenden Erfolg erfuhr. Nach meinem Rücktritt am Ende meines 80. Jahres und nach Abschluß der 14. Auflage haben Sie die Leitung mit außerordentlichem Erfolg übernommen. Die große Anerkennung, die das Buch nachher in immer zunehmendem Maße gewann, ist vor allem Ihnen zu verdanken.

Ich hoffe, daß Sie die Leitung noch viele Jahre behalten zu Ihrem Ruhm und zum Nutzen der gesamten Pädiatrie.

In alter Freundschaft und Dankbarkeit grüßt Sie

Ihr ergebener

Zürich, den 17. Mai 1955. Emil Feer.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 392—401 (1955).

Aus dem Kinderspital Aarau, Schweiz, und der kantonalen aargauischen BCG-Aktion (Leitender Arzt: Privatdozent Dr. Th. Baumann).

Fragen zur Tuberkulin-Vortestierung bei der BCG-Impfung*.

Von

Th. Baumann.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 7. Oktober 1954.)

Seit August wird im schweizerischen Kanton Aargau mit einer Bevölkerung von ca. 300000 Einwohnern auf 1400 km² eine BCG-Aktion auf *freiwilliger* Grundlage durchgeführt. Von der Reihenimpfung, resp. den Reihentestierungen werden Kinder von 2 Jahren an, Schüler, Jugendliche und Erwachsene bis zu 40 Jahren, aber auch ältere Freiwillige erfaßt.

Der BCG-Impfaktion haben ca. 50% der aufgebotenen Bevölkerung Folge geleistet, wobei der Anteil der Kleinkinderschulen und Schüler an den Vortestierungen annähernd 100%, der Anteil der Tuberkulinnegativen dieser Altersklassen, die sich der BCG-Impfung unterzogen, ca. 90% betrug.

Der Tuberkulinkataster in 3 Bezirken mit einer Gesamtpopulation von 118500 Menschen, welcher in der Zeit von August 1953 bis August 1954 erhoben wurde, stammt somit aus einer unausgewählten Bevölkerung in gutem Allgemein- und Ernährungszustande. Die Bezirke sind z. T. ländlich leicht industriealisiert; kleinstädtisch-halbländlich, leicht industriealisiert und kleinstädtisch halbländlich, stark industriealisiert.

Das Resultat dieser Tuberkulinkataster-Untersuchungen in der Tabelle 1 (Baumann 3 u. 4) dargestellt:

Innerhalb der *ersten 20 Lebensjahre* steigt die Durchseuchungsquote ziemlich regelmäßig und geradlinig von 0—40% an, die jährliche Durchseuchungszunahme beträgt im Durchschnitt 2%. Dann erfolgt ein deutlicher Knick in der Linie: In den nächsten 5 Jahren ist der Anstieg steiler und erreicht mit dem *25. Lebensjahr 60%*; die jährliche Durchseuchungszunahme steigt auf 4%. Für diesen Anstieg können verschiedene Gründe verantwortlich gemacht werden: Disposition, Eintritt ins Berufsleben, Militärdienst usw. Immerhin ist nun die Situation so, daß durch die Verzögerung der kindlichen Infektion die Durchseuchung ausgerechnet in diesen Altersklassen aufholt, die schon immer die Kulminationspunkte der Tbc-Morbidität aufwiesen.

---

* Herrn Professor H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstage gewidmet.

Tabelle 1.

	Tuberkulinkataster von 0—55. Lebensjahr Positive in %
Säuglinge von 0— 6 Monaten . . .	1/16%
Säuglinge von 6—12 Monaten . . .	2/16%
2. Lebensjahr	2,8%
3. Lebensjahr	4,6%
4. Lebensjahr	6,0%
5. Lebensjahr	9,8%
6. Lebensjahr	11,1%
7. Lebensjahr	11,6%
8. Lebensjahr	14,5%
9. Lebensjahr	16,0%
10. Lebensjahr	16,9%
11. Lebensjahr	20,0%
12. Lebensjahr	24,4%
13. Lebensjahr	26,4%
14. Lebensjahr	26,7%
15. Lebensjahr	31,5%
16. Lebensjahr	33,4%
17. Lebensjahr	34,3%
18. Lebensjahr	35,4%
19. Lebensjahr	35,8%
20. Lebensjahr	40,8%
21. Lebensjahr	46,7%
22. Lebensjahr	47,6%
23. Lebensjahr	52,3%
24. Lebensjahr	56,5%
25. Lebensjahr	61,0%
26. Lebensjahr	62,3%
27. Lebensjahr	65,5%
28. Lebensjahr	67,1%
29. Lebensjahr	66,2%
30. Lebensjahr	70,8%
31. Lebensjahr	72,0%
32. Lebensjahr	74,0%
33. Lebensjahr	75,0%
34. Lebensjahr	76,0%
35. Lebensjahr	76,8%
36. Lebensjahr	79,0%
37. Lebensjahr	79,5%
38. Lebensjahr	80,0%
39. Lebensjahr	80,5%
40. Lebensjahr	81,0%
50. Lebensjahr	87,0%
55. Lebensjahr	91,0%

Vom 30. Altersjahr an wird die Kurve wiederum *flacher* und steigt langsam von 70 bis etwa über 90% an; die jährliche Durchseuchungszunahme sinkt allmählich auf 1%.

Weiterhin hat sich ergeben, daß in den Vorschul- und Schuljahren in der Durchseuchung der Stadt- und Landbevölkerung kein signifikanter Unterschied besteht. Dagegen überwiegt ca. vom 20. Alterjahr an die Durchseuchung in der mehr *städtisch-industrialisierten* Bevölkerung; sie ist um 5—9% *höher* als in den mehr ländlichen Bevölkerungsgruppen.

Fernerhin zeigt sich, daß bis zum 20. Lebensjahre der Durchseuchungsgrad bei beiden Geschlechtern ungefähr der *Gleiche* ist. Jenseits des 20. Altersjahres zeigen dagegen die *Männer* ein um 6—12% *höhere* Tuberkulinpositivität als die Frauen.

Diese für die 3 Bezirke gefundenen Verhältnisse dürfen grosso modo als für die ganze Schweiz (4,7 Mill. Einwohner) geltend angenommen werden, was sich aus den Vergleichen unserer Ergebnisse mit bekannten Teiluntersuchungen in der übrigen Schweiz ergibt.

Es ergibt sich aus diesen Daten weiterhin, daß die *Retrocession der Tuberkulosedurchseuchung* ein eminentes Ausmaß erreicht hat! (1953/54 im 1. Lebensjahr ca. 1/16%, im 7. Lebensjahr 11,6%, im 11. Lebensjahr 20%, im 16. Lebensjahr 30%, im 25. Lebensjahr 61%, im 55. Lebensjahr 91% Positive). Es zeigt sich aber auch in der Schweiz wie überall, daß der Durchseuchungsgrad als Funktion der Durchseuchungsmöglichkeiten unverändert 100% zustrebt, wobei im Alter von 50 Jahren allerdings erst eine Durchseuchungsquote von 91% erreicht wird; eine Quote, die im 19. Jahrhundert (Nägeli) in gewissen Gegenden schon mit 14—18 Jahren erreicht war.

Parallel zu dieser Retrocession der Tuberkuose-Durchseuchung geht die Abnahme der Sterblichkeit an Tuberkulose. Sie senkte sich in der Schweiz von $26^0/_{00}$ im Jahre 1900 auf $2{,}5^0/_{00}$ im Jahre 1952 (Total der Todesfälle an Tuberkulose 8880 resp. 1620). Das Absinken der Mortalität in unserem Untersuchungsgebiet zeigt den gleichen Kurvenverlauf, wie der gesamte Landesdurchschnitt. Ganz besonders groß ist der Rückgang der Mortalität in den jüngsten Altersklassen (Baumann 1) (Tabelle 2).

Diese erfreulichen und nicht mehr zu bestreitenden Resultate in der Tuberkulosebekämpfung, insbesondere aber die immense Senkung und Verlangsamung der Tuberkulose-Durchseuchung in den jüngeren Jahresklassen können aber den mit der Materie vertrauten *nicht restlos* befriedigen, sie erfüllen ihn im Hinblick und im Wissen um die epidemiologischen Gesetzmäßigkeiten der Tuberkulose mit einem gewissen Schauder. Infolge der gewaltigen Senkung der Durchseuchung in den jüngsten und jüngeren Altersklassen tritt eine *viel größere Zahl* von negativen in das Pupertäts- und Jugendlichenaltern.

In dieser Alterskategorie steigt aber die Durchseuchung auf jährlich 4% an und diese primären Spätinfektionen zeigen bekannterweise eine stark *erhöhte Morbidität* und auch *Letalität*.

Doch hier können wir in Zukunft den neuen Gefahren, die uns aus der Retrocession der Tuberkulose-Durchseuchung drohen, wirksam entgegentreten: Die *Tuberkulose-Schutzimpfung*, deren Einführung in unserem Untersuchungsgebiete den Anlaß zu diesen Tuberkulin-Testuntersuchungen bot, ist einstweilen das *probateste Kampfmittel gegen diese lauernden*

Tabelle 2. *Sterblichkeit an Tuberkulose in der Schweiz und Kt. Aargau. (Absolute Zahlen im Jahresmittel.)*
Senkung in Prozent bezogen auf das Jahr 1901/02, welches als 100% bezeichnet wird.
Schweiz: 1900: 3300000 E. 1950: 4700000 E. Kt. Aargau: 1900: 200000 E. 1950: 300000 E.

Alter	1900/02 = 100%	1949/52	1901/02 = 100%	1949/52
— 1 J.	421	10 = 2%	30	0 = 0%
1— 4 J.	618	37 = 6%	34	2 = 6%
5—14 J.	660	30 = 4%	41	3 = 7%
15—19 J.	784	39 = 5%	48	2 = 4%
20—29 J.	1872	173 = 9%	29	7 = 6%
30—39 J.	1464	202 = 12%	83	10 = 12%
40 u. mehr	3061	1129 = 37%	211	58 = 27%
Total	8880	1620 = 18%	563	82 = 14%

Gefahren, eine Erkenntnis, für welche sich in Deutschland ja seit Jahren mein verehrter jubilierender Lehrer H. Kleinschmidt mit Vehemenz einsetzt.

Wir sind *gegen* die Wiederaufnahme der *oralen* „Vaccinacâo concorrente" der brasilanischen Autoren, selbst wenn die mitgeteilten Erfolge sich bestätigen sollten, denn wir müssen unbedingt ein „zweites" Lübeck vermeiden, d. h. eine Gefährdung der Impflinge durch peroral gegebenen mit evtl. virulenten Tb.-Bacillen superinfizierten Impfstoff — eine Möglichkeit, die auch bei noch so „sterilem" Vorgehen nie völlig ausgeschlossen werden kann! Anderseits sind wir aber der gegenteiligen Auffassung Görgencyi-Göttche, daß wir nämlich eine prophylaktische Maßnahme vom selben Ausmaße wie die BCG-Impfung *nicht darum* aufgeben dürfen, weil hierdurch diagnostische Schwierigkeiten entstehen, Schwierigkeiten, die sich bei dem heutigen Stande der Diagnostik mit Leichtigkeit überwinden lassen.

Das Procedere der Tuberkulin-Vortestierungen war folgendes:

1. Bei Kindern bis zu 10 Jahren nur mit Moro-Patch 300000 TE/1 g Berna (Schweiz. Serum- und Impfinstitut Bern). Es besteht aus albumosefreiem Tuberkulin gemischt, 2 T. Typus humanus, 1 T. Typus bovinus, als Trägersubstanz.

Das Abnehmen des Pflasters erfolgt nach 24—36 Std, die Ablesung nach 72 Std.

Positive Bewertung, wenn mindestens 3 Papeln vorhanden. Wenn negativ, anschließend BCG-Impfung.

2. Bei über 10jährigen:

a) Ersttestierung mit Moro-Patch.

b) Wenn Moro-Patch nach 72 Std negativ: Zweittestierung mit Mantoux 10 TE PPD-Tuberkulin Berna.

Positive Bewertung, wenn nach 72 Std deutliche palpable Infiltrierung von 6—8 mm.

Bei negativem Ausfall: intracutane Impfung mit 0,1 cm³ (ca. 8 Mill. Keime) der BCG-Vaccine Berna.

Diskussion der Vortestierung.

1. Der Moro-Patch hat sich uns *gegenüber* der *gewöhnlichen Moro-Salben-Probe* gleichen Tuberkulingehaltes (300000 TE/g) *als eindeutig überlegen* erwiesen.

Es wurde an 100 tuberkulinpositiven, aber gesunden Probanden im Alter von 4—12 Jahren zugleich subclaviculär rechts die Moro-Salbe eingerieben, subclaviculär links der Moro-Patch angelegt. Das Ergebnis war folgendes (Tabelle 3):

Tabelle 3.

Tuberkulin-Salbe	Moro-Patch	Mantoux 10 TE
+	+	+
86%	98%	2% (10- u. 12jähr.)

Es wurden in dieser Altersklasse 98% der positiv Reagierenden mit dem Moro-Patch gegenüber nur 86% mit der Moro-Salbe-Probe erfaßt. Der Moro-Patch wird auch von anderen Autoren (Mande u. a.) als genauer beurteilt wie die Moro-Salben-Probe. Die größere Sensibilität beruht wahrscheinlich auf der leichten Maceration der Haut, die unter dem Heftpflaster eintritt und damit die Quantität des aufgenommenen Tuberkulins erhöht. Unklare, unspezifische Pflasterreaktionen haben wir bei den 30000 Probanden nur ganz vereinzelt gesehen. Sie wurden mit einem Mantoux 10 TE geklärt.

2. *Die Nichteignung des Mantoux 1 TE als Vortestierung bei über 10-jährigen.* Bei Beginn der Impfaktion wollten wir uns Klarheit verschaffen, inwieweit sich der Mantoux 1 TE als Vortestierung bei den über 10jährigen Probanden an Stelle des Moro-Patch eignet. Wir haben schon mehrfach (Baumann 2) darauf hingewiesen, daß als *erste* Vortestierung auf alle Fälle eine Probe vermieden werden muß, die zu stärkeren Lokalreaktionen oder sogar zu Allgemein- resp. Fokal-Reaktionen führt, wie dies bei Beginn der Vortestierung mit einem Mantoux 10 TE der Fall sein kann.

Es wurden aus diesem Grunde bei 2 Parallelserien von ungefähr gleicher Zusammensetzung (17 Jahre und älter) als *erste* Vortestierung einerseits ein Mantoux mit 1 TE, andererseits der Moro-Patch angelegt.

Die negativ reagierenden beider Gruppen wurden mit Mantoux 10 TE nachgetestet (Tabelle 4).

Aus diesen Ergebnissen ist ersichtlich, daß mit dem *Moro-Patch* schon $^6/_7$ aller schließlich positiv Reagierenden erfaßt wurden, während die Vortestierung mit *Mantoux 1 TE nur die Hälfte auffand.*

Tabelle 4.

Mantoux 1 TE +	187	Total + 376	= 49,7% aller +	
Mantoux 10 TE +	189		= 50,3% aller +	
Negative	206		= 64,5% der Untersuchten	
Moro-Patch +	1144	Total + 1349	= 84,8% aller +	
Mantoux 10 TE +	205		= 15,2% aller +	
Negative	935		= 61,2% der Untersuchten	

Der Mantoux 1 TE machte aber weiterhin bei den Ablesungen oft selbst dem Geübten große Schwierigkeiten: es war häufig schwierig zu entscheiden, ob bei Vorliegen einer nur relativ geringgradigen Infiltration die Reaktion als positiv oder negativ zu bewerten ist. Die Folge dieser Unsicherheit waren dann bei der Zweittestierung mit Mantoux 10 TE relativ oft ziemlich starke bis sehr starke, z. T. schmerzhafte Lokalreaktionen, die im Interesse der Probanden, aber auch im Interesse der Impfaktion wegen ihrer Diskreditierung bei der Bevölkerung infolge dieser heftigen Lokalreaktion *unbedingt* zu vermeiden sind.

Aus diesen Gründen haben wir den *Mantoux 1 TE* als erste Vortestierung völlig *fallen gelassen.*

3. *Der Moro-Patch als erste Vortestierung auch bei den über 10jährigen Jugendlichen und Erwachsenen.* Ganz allgemein wird in der Literatur angegeben, daß die Empfindlichkeit des Moro-Patch bei Kindern von 10—12 Jahren leicht absinkt, was auch unseren oben erwähnten Erfahrungen entspricht (Tabelle 3).

Eine sehr starke Herabsetzung der Empfindlichkeit wird in der Literatur für den Moro-Patch nach dem 12. Lebensjahre, insbesondere aber bei den Jugendlichen und den Erwachsenen angegeben, d. h. ein Versagen bis zu 50 und mehr Prozent!

Aus Tabelle 4 ist ersichtlich, daß von unseren Probanden (17 Jahre und älter bis zu 55 Jahren), *bereits $^6/_7$ aller schließlich Positiven allein schon mit dem Moro-Patch als erster Vortestierung erfaßt werden*, und daß nur noch $^1/_7$ der Probanden erst auf einen Mantoux 10 ET positiv reagiert. Dies hatte zur Folge, daß bei diesem $^1/_7$ die Lokalreaktionen des Mantoux 10 TE nur schwach bis mittelstark waren, während die starken Lokalreaktionen zur *großen Seltenheit* wurden.

Aus diesen Gründen wurde *generell* in allen Altersklassen der *Moro-Patch* als *erste* Vortestierung angesetzt.

Es wirkt sich dies auch weiterhin günstig auf die ganze Impfaktion aus, müssen sich doch die über 10 Jahre alten Probanden nur noch 2 intracutanen Injektionen, dem Mantoux 10 TE und der BCG-Impfung, unterziehen.

In der Literatur wird verschiedentlich angegeben, daß die Empfindlichkeit des Moro-Patch derjenigen eines Mantoux 1 TE entspreche. Die obigen Ausführungen über unsere Erfahrungen zeigen aber, daß dem Moro-Patch zum mindesten eine Empfindlichkeit eines Mantoux 3—5 TE zukommt.

Aus der Tabelle 5, in welcher die Resultate aller Vortestierungen Moro-Patch/Mantoux 10 TE zusammengefaßt sind, ist die interessante

Tabelle 5. *Moro-Patch/Mantoux 10 TE.*

Alter Jahre	Moro-Patch+ = a	%	Mantoux 10 TE+ = b	%	Negative = c	Total a+b+c	*Moro+* Total + *100·a* a+b	*Mantoux:* *100·a* Total + a+b
53 u. mehr	123	82,5%	16	10,7%	10	149	88,5%	11,5%
52—48	169	73,8%	29	12,6%	31	229	85,4%	14,6%
47—42	346	75,5%	44	9,6%	68	458	88,7%	11,3%
42—38	731	67,7%	136	12,6%	212	1079	84,4%	15,6%
37—33	1263	64,4%	235	12,0%	457	1955	84,4%	15,6%
32—28	1599	61,2%	337	12,9%	674	2610	82,7%	17,3%
27—23	1234	49,4%	257	10,3%	1007	2498	82,8%	17,2%
22—18	918	34,3%	175	6,5%	1579	2672	84,0%	17,0%
17 u. 16	251	21,6%	77	6,6%	833	1161	76,6%	23,4%

Tatsache zu entnehmen, daß im Alter von 16—17 Jahren der Moro-Patch prozentual weniger positive Reaktionen (76,6%) gegenüber den älteren Jahrgängen (82,7—88,5%) ergibt. Mit anderen Worten die Empfindlichkeit der Haut des tuberkulös-allergischen gesunden Organismus ist sehr hoch im Kindesalter bis zu 14 Jahren, dann sinkt sie im Alter von 15—17 Jahren (Pupertätshöhepunkt) stark ab und nimmt allmählich im jugendlichen Alter wieder etwas zu, um wiederum eine relativ hohe Empfindlichlichkeit nach dem 20. Lebensjahre zu erreichen. Abb. 1 zeigt diese Verhältnisse kurvenmäßig dargestellt.

4. *Ergebnisse der Testierung mit Mantoux 100 TE PPD.* Der Mantoux PPD 10 TE erfaßt nach Schmid u. Wyss ca. 97% der Mantoux AT 10 TE Positiven; nach Reber 75—80% der Mantoux 100 TE-Positiven.

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß mit Moro-Patch plus Mantoux 10 TE 100% der positiven, unausgewählten Kinder im Alter von 4—12 Jahren erfaßt werden.

Wir haben weitere 100 tuberkulinpositive, aber gesunde Probanden im Alter von 12—25 Jahren zusätzlich mit Mantoux 100 TE durchgetestet, um ein Bild zu bekommen, wie groß der Prozentsatz der erst auf Mantoux 100 TE-Positiven ist (Tabelle 6).

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, *daß der Großteil (99%) mit der Testierung Moro-Patch, resp. Mantoux 10 TE erfaßt wird und nur 1% erst auf Mantoux 100 TE positiv reagiert.*

Diese Verhältnisse, *dies sei ausdrücklich bemerkt*, beziehen sich nicht auf ein an Tuberkulose erkranktes Untersuchungsgut, sondern nur auf Testierungen bei einer unausgelesenen, gesunden Bevölkerung in guten Allgemein- und Ernährungsverhältnissen, wie dies in unserer durchtestierten Bevölkerung der Fall ist und in welcher sich praktisch *kaum* eine an Tuberkulose erkrankte Person innerhalb der BCG-Aktion befindet.

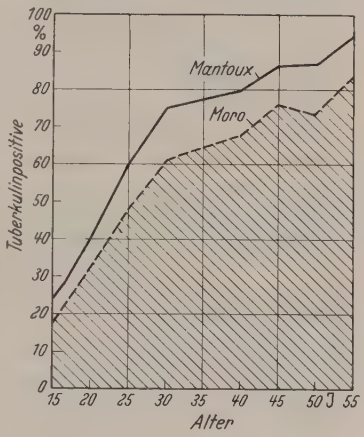


Abb. 1

Die Tuberkulinisierung ist natürlich eine Quantitätsfrage, bei der die Schwelle festgelegt werden muß. Die Mantouxreaktionen werden bei Tuberkulosekranken im allgemeinen mit 1—100, manchmal sogar 1000 TE ausgeführt. Allerdings wurde gezeigt, daß beinahe alle an Tuberkulose Erkrankten positiv reagierten, wenn genügend hohe Dosen Tuberkulin gegeben wurden (Uvstedt). Auf der anderen Seite wurde von unserem Jubilar (Kleinschmidt) immer wieder betont, daß sicher Tuberkulöse wegen unterschwelliger Testierung negative Resultate ergeben. Sicher steigt die Zahl der unspezifischen Reaktionen mit der Höhe der Dosierung an. Die Schwelle entspricht also einer künstlichen Konstruktion; sie stellt einen Kompromiß dar. Wir wollen mit diesem die höchstmöglichste Zahl Infizierter und die kleinstmögliche Zahl Nichtinfizierter zu positiv Getesteten stempeln.

Tabelle 6. *Ergebnisse der Vortestierung mit zusätzlich 100 TE.*

Moro-Patch	Mantoux 10 TE	Mantoux 100 TE
+	+	+
84	15	1

Für unsere Kataster-Untersuchungen kann wohl gesagt werden, daß durch die diskutierte Methode der Tuberkulin-Vortestierungen mit Moro-Patch und Mantoux 10 TE allerhöchstens 2% der Infizierten nach dem 20. Lebensjahre nicht erfaßt werden. Sie hat zudem den Vorteil, daß starke Lokalreaktionen praktisch völlig vermieden werden. Zudem sind bei diesem Procedere die Vortestierungen und die Impfung schon nach höchstens 6 Tagen abgeschlossen, mit einem Minimum an zeitlicher Belastung für den Probanden: 1. Tag Moro-Patch, 3. Tag (nach 72 Std)

ev. BCG-Impfung, ev. Mantoux 10 TE, 6. Tag, wenn negativ BCG-Impfung. Zuletzt sei noch hervorgehoben, daß durch unsere Testierungsprocedere höchstens 2 intracutane Injektionen vorgenommen werden müssen.

5. *Allgemeine Bemerkungen zur Antetestierung.* In unserem Untersuchungsgute haben wir bei 20 Probanden probeweise die Testierungen mit einem Mantoux 5 TE begonnen. Wir erhielten aber bei 16 Probanden eine unliebsame starke Lokalreaktion, die mit Rötungen, Schwellung und Schmerzhaftigkeit einherging, d. h. deutlich hyperergische Reaktionen, die uns zur Aufgabe des Mantoux 5 TE als Ersttestierung zwangen und uns das oben geschilderte weit vorsichtigere Procedere der Vortestierungen anwenden ließ.

Alle zu hohen, heroischen Vortestierungen können zu *äußerst unangenehmen* und *den Impfling allzu gefährdenden Tuberkulinreaktionen* führen, die die BCG-Impfung mit Recht bei der Bevölkerung in Mißkredit bringen würde. Wer schon erlebt hat, wie auf einen den Mantoux 10 TE überspringenden Mantoux 100 TE nicht nur eine äußerst unangenehme, evtl. den ganzen Vorderarm zur Schwellung bringende Lokalreaktion auftreten kann, sondern wie eine solche starke Lokalreaktion sich auch mit Fokal- und Allgemeinreaktionen (akute perifokale Infiltrierungen = hyperergisches Infiltrat, Fieber, Kopfschmerz, Erythema nodosum, Auslösung von Meningitis tbc und Miliartuberkulose) kombinieren kann, wird sich hüten, bei negativem Ausfall des Moro-Patch eine stärkere Zweittestierung als einen Mantoux 10 TE anzuschließen. *Es ist dies ein Kunstfehler erster Ordnung* (Baumann 2).

Es ist meiner 8jährigen BCG-Impferfahrung nach für den Impfling ein starker Ausfall eines Mantoux 100 TE eine weitaus größere Gefährdung als die Vornahme einer BCG-Impfung bei einem Impfling, der auf Mantoux 10 TE noch negativ reagiert, der aber trotzdem infiziert ist und evtl. erst auf einen Mantoux 100 TE positiv reagieren würde.

Ich verfüge über 6 Beobachtungen, die irrtümlicherweise, obwohl sie Tbc-infiziert waren, BCG-geimpft wurden. Es entstand nach 3—6 Tagen an der Impfstelle bereits eine leichte bis mittelstarke Rötung von maximal 1,5 cm Durchmesser. In 3 Fällen war diese Lokalreaktion bereits nach 14 Tagen wieder verschwunden. In den 3 weiteren Fällen kam eine etwas stärkere lokale Suppuration hinzu, die nach spätestens 3 Monaten unter Hinterlassung einer linsengroßen Narbe abheilte. Ein Aufflackern der Tuberkulinproben wurde in keinem Falle bemerkt. Fieber, Fokal- und Allgemeinreaktionen oder stärkere Schwellungen der zugehörigen Lymphdrüsen wurden in keinem Falle beobachtet. Ist die Primo-BCG-Vaccination mit der abortiven Verlaufsform einer Primär-Tuberkulose vergleichbar, so sind die beobachteten BCG-Supervaccinationen mit einer inapparent verlaufenden Reinfektion vergleichbar. Es entsthet nach der Imp-

fung bei einem solchen Probanden ein leichtes lokales Kochsches Phänomen, das aber infolge der nur in refracta dosis gebildeten Antigene zu keiner wahrnehmbaren biologischen Gleichgewichtsstörung und damit zu keiner Schädigung des infizierten Organismus führt.

Zusammenfassung.

1. Es werden Tuberkulinkatasteruntersuchungen einer Gesamtpopulation im Alter von 0—55 Jahren mitgeteilt, die anläßlich einer BCG-Aktion in einem schweizerischen Landesteil gewonnen wurden. Die Tuberkulinpositivität beträgt bei 30000 Probanden (1953/54): 0—12 Monate weniger als $^2/_{16}$%, im 7. Jahr 11,6%, im 11. Jahr 20%, im 16. Jahr 33%. im 25. Jahr 61%, im 55. Jahr 91% Tuberkulin-Positive).

2. Der Moro-Patch ist der gewöhnlichen Moro-Salben-Probe eindeutig überlegen.

3. Es wurden in einer unausgewählten Bevölkerung mit dem Moro-Patch bis zum 10. Altersjahre praktisch 100% aller Positiven, in den höheren Altersklassen 80—90% der Positiven erfaßt.

4. Ein Tiefstand der Hautempfindlichkeit des tuberkulös-allergischen, aber gesunden Organismus auf den Moro-Patch zeigt sich im Alter von 16—17 Jahren. In diesem Alter reagieren nur knapp 76,6% der Positiven auf Moro-Patch, während vom 18. Lebensjahre an die Empfindlichkeit wieder zunimmt und selbst mit 50 und mehr Jahren 88,5% auf Moro-Patch als Ersttestierung reagieren.

5. Der Mantoux 1 TE eignet sich nicht als erste Vortestierung nach dem 10. Lebensjahre, da durch ihn nur ca. 50% der Positiven erfaßt werden.

6. Für die Vortestierung bei der BCG-Impfung erübrigt sich in einer unausgelesenen Bevölkerung in gutem Allgemein- und Ernährungszustand die Vornahme eines Mantoux 100 TE, da höchstens 1—2% der Probanden erst durch ihn positiv werden, resp. 98—99% der Probanden allein mit Moro-Patch und Mantoux 10 TE erfaßt werden. Werden diese 1—2% BCG-geimpft, so ergeben sich bei ihnen wegen der geringen Sensibilität keine nennenswerten Impfkomplikationen.

Literatur.

Baumann, Th.: Schweiz. med. Wschr. (1) **1948,** 317; (2) **1950,** 394; (3) **1955,** 170; **1955,** 102 — Schweiz. Z. Tbk. **6,** 426 (1949). — Görgenyi-Göttche: Tuberkulose im Kindesalter. Wien: Springer 1951. — Kleinschmidt, H.: Ärztl. Prax. Nr. 22 (1950). — Dtsch. med. Wschr. **1952,** 933, 977. — BCG-Tuberkulose-Schutzimpfung, Behringwerke-Mitteilungen, Marburg 1953. — Mande, R.: Manuel Pratique des Vaccinations BCG. Paris: Masson & Co. 1954. — Nägeli, O.: Virchows Arch. **160,** 426 (1900). — Reber, H.: Schweiz. Z. Tbk. **7,** 189 (1954). — Schmid, M., u. M. Wyss: Praxis **40,** 644 (1951). — Uvstedt, H. J.: The Conference of European BCG-Programmes 161. — Beitr. Klin. Tbk. **81,** 432 (1952).

Privatdozent Dr. Baumann, Kinderspital Aarau, Schweiz.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 402—412 (1955).

Aus der Kinderklinik der Universität Rom (Direktor: Prof. G. Frontali).

Aktuelle diagnostische und therapeutische Probleme bei der Poliomyelitis im akuten Stadium*, **.

Von

G. Frontali.

(Eingegangen am 25. Februar 1955.)

Die Poliomyelitis stellt bei ihrer akuten Phase in der Praxis *diagnostische Probleme* auf, welche infolge der besseren Kenntnis von ähnlichen Krankheitsbildern, die nicht vom poliomyelitischen Virus bedingt sind, viel schärfer hervortreten.

Die Diagnose, welche ausschließlich auf klinischer Wertung beruht, kann eine gewisse Sicherheit gewähren, wenn es sich um paralytische Formen handelt (der Rückenmark-Vorderhörner oder der Bulbus-Brückenkerne); aber sie läßt einen breiten Spielraum für berechtigte Zweifel bei den abortiven Formen, bei den vorparalytischen, meningitischen Formen, oder bei jenen Fällen, wo es überhaupt nicht zu einer Lähmung kommt, sowie bei den polioencephalitischen und polineuritischen Erscheinungen.

Die *Wertung des Alters* hat sich in Italien geändert (nach Battini) mit einem Zuwachs der Fälle zwischen 10 und 19 Jahren von 2,6% im Jahre 1936 bis zu 5,5% im Jahre 1949 und einer geringeren Steigerung von 20 Jahren aufwärts, wie es schon in anderen Ländern beobachtet wurde. Was die Todesfälle betrifft (G. Russo), so sind diese zwar in der Altersgruppe von 0—4 Jahren gesunken, hingegen erheblich von 20 Jahren aufwärts gestiegen.

Die *Hyperaesthesie* und die Schmerzhaftigkeit entlang den Nervenbahnen, erheblicher in den späteren Altersgruppen, sind weniger leicht beim Säugling wahrzunehmen, bei welchem die meningitischen Symptome (Nackenhypertonie, Spannung der Fontanelle, Erhöhung der Liquorzellen) in der vorparalytischen Phase überwiegen.

Die *meningitischen Erscheinungen* und der typische Befund des Liquors stellen charakteristische Elemente dar, auf welchen die Diagnose der nicht-paralytischen Formen beruht.

Das *Verhalten der Sehnenreflexe* ist für uns schon in der akuten Phase von wichtiger diagnostischer Bedeutung, wenn sie sich im Sinne einer Verminderung und vor allem ungleich auf den beiden Seiten äußern.

Der *Reflex der entgegengesetzten Adductoren* (Frontali) bei Abwesenheit des Patellarreflexes derselben Seite in Fällen von Monoplegie ist ein nützliches prognostisches Element, da er die baldige Rückkehr des Kniescheibenreflexes der kranken

* Herrn Professor H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Vortrag gehalten am III. Internationalen Poliomyelitis-Kongreß in Rom, September 1954.

Seite vorauszusehen gestattet. Diese Tatsache setzt das Vorhandensein von Kreuzverbindungen zwischen den Aufsteigenden Bahnen der einen Seite und den grauen Vorderhörnern der anderen auf verschiedenen Ebenen voraus.

Das *Studium des neuro-vegetativen Systems* wird meistens vernachlässigt. Man kennt die vasomotorischen Erscheinungen der paralysierten Glieder. Ebenso wichtig sind jedoch die allgemeinen Veränderungen des Vagus-Sympathicus-Gleichgewichts (Fileccia), welche sich bei den akuten Formen (von 4—10 Tagen nach Beginn der Krankheit) mit übertriebenen Reaktionen auf sympathicusreizende Mittel äußern, während sich zwischen dem 10. und dem 20. Tag eher eine Überreizung des Parasympathicus bemerkbar macht. Dies äußert sich hingegen schon in der akuten Phase bei den bulbär-protuberanziellen Formen wie auch bei den aufsteigenden Syndromen von Landry mit einer besonderen Betonung des Bulbusdruckphänomens von Dagnini-Aschner.

Wenn die akute Phase überwunden ist, so erlaubt das *elektrodiagnostische* Studium, mit dem *Elektromiogramm* ergänzt, die Muskeln, welche von ihrem trophischem Zentrum getrennt sind, zu erkennen und die Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungen zu beurteilen.

Das *biochemische Studium* des Stoffwechsels der Kreatinsubstanzen (mit Beziehung auf die Zuckerprobe nach Frontali) und der glykämischen und phosphatämischen Kurven unter dem Einfluß von Insulin (nach Cocchi) bilden ebenso viele Urteilsmöglichkeiten über die Abweichungen des Muskelstoffwechsels.

Die klinische Forschung hat daher noch ein weites Gebiet mit den ihr eigenen Methoden zu untersuchen.

Klinische Bilder und virologische Befunde.

Besonders vielversprechend ist jedoch der Vergleich zwischen den klinischen Bildern einerseits und den virologischen Befunden andererseits, um die Poliomyelitis von ähnlichen Syndromen genauer begrenzen zu können.

Trotzdem die aktuellen Methoden (Inoculation in Gewebekulturen *in vitro*, Injektionen bei der neugeborenen Maus, serologische Proben) noch immer eine gewisse Zeit von 1—2 Wochen erfordern, so wird jedoch die eventuelle Bestätigung der klinischen Diagnose, wenn auch verspätet, oder ihre eventuelle Verbesserung zu einer kostbaren Sammlung von Erfahrungen führen, um die klinischen Bilder durch die Kontrolle des ätiologischen Befunds besser bestimmen zu können.

Dieser klinisch-serologische Vergleich wurde von Rhodes in Toronto durchgeführt, indem in 89 Fällen bewiesen wurde, daß die *nicht-paralytischen* Formen (gekennzeichnet nur durch meningitische Erscheinungen) in 22% der Fälle positiven Stuhl für den poliomyelitischen Virus aufwiesen, während sie den Virus Coxsakie in 44% der untersuchten Patienten enthielten.

Die paralytischen Formen hingegen enthielten im Stuhl den poliomyelitischen Virus in 90,3% der Fälle und den Coxsakie nur bei 16,7%.

Der positive Befund des poliomyelitischen Virus ist jedoch noch besser nachweisbar, wenn er von der Pharynxspülung oder vom Blut entnommen ist als vom Stuhl und man muß außerdem bestimmen, ob der isolierte

Stamm vom Serum des untersuchten Patienten neutralisiert wird oder auch von anderen typischen neutralisierenden Sera.

Ist hingegen der Stuhlbefund negativ im Falle einer Paralyse des Rückenmarks und die angewandte Technik war korrekt, so muß die Diagnose nochmals überprüft werden.

Was die serologischen Untersuchungen betrifft, so hat ihr positives Resultat, infolge des Vorhandenseins von komplementableitenden und neutralisierenden Antikörpern bei vielen Personen, die in Kontakt mit dem Virus kamen ohne zu erkranken, nur dann einen Wert, wenn die Konzentration der Antikörper in bemerkenswerter Weise vom Beginn der Krankheit bis 7—10 Tage nachher ansteigt. Das ist der Grund der größeren Verspätung, mit der man die serologischen Befunde erhalten kann. Doch haben diese (besonders die neutralisierende Probe) einen starken Beweiswert, wenn es sich darum handelt zu bestätigen, daß die betreffende Krankheit tatsächlich vom poliomyelitischen Virus verursacht wurde.

Die bakteriellen Infektionen, die man bei der Differentialdiagnose im Hinblick auf die *nicht-paralytische Poliomyelitis* berücksichtigen muß, sind von den Hirnhautentzündungen mit klarem Liquor vertreten (z. B. die tuberkulöse Meningitis, diejenige, welche von der Leptospirosis icterohaemorrhagica erzeugt wird, usw.).

Die *viralen Infektionen* sind von der parotitischen Meningoencephalitis, von den lymphocytären Choriomeningitiden, von den Infektionen durch Virus Coxsaki vertreten. In kleinen Prozentsätzen kommen die Hirnhautentzündungen durch *Herpes simplex*, durch *Herpes Zoster* und die verschiedenen encephalitischen Formen, die ihren Namen von verschiedenen Orten hernehmen (von St. Louis, die japanische, die russisch-uralische des Sommers, die australische usw.) in Betracht.

Mit größerer Häufigkeit, je mehr man darüber Erfahrung gewinnt, stößt man auf Fälle, die vom Virus Coxsakie verursacht sind.

Auf Grund von klinischen und virologischen Untersuchungen unterscheidet man 1. die herpetische Angina durch Coxsakie Gruppe A, 2. die Formen von „Fieber der 3 Tage" mit Kopf- und Muskelschmerzen, 3. die „epidemische Myalgie" oder „Pleurodynie" oder auch „Bornholmsche Krankheit", verursacht von Coxsakie Gruppe B mit lymphocytärer Meningitis (obwohl es noch zu bestimmen ist, ob diese immer nur dem Virus Coxsakie zugeschrieben werden soll); 4. die „Encephalitiden durch Coxsakie Gruppe C", die in Australien (von Stanley) beschrieben wurden.

Fälle, die als nicht-paralytische Poliomyelitis betrachtet wurden, wiesen im Stuhl den Virus Coxsakie allein bei 32,2% (Rhodes) auf; 11,8% schieden sowohl den poliomyelitischen Virus als den Coxsakie aus.

Es ist nicht bewiesen, daß der Virus Coxsakie eine einwandfreie Paralyse erzeugt. In Fällen von Paralyse, bei welchen der Virus Coxsakie isoliert wurde, war auch der Virus der Poliomyelitis immer anwesend.

Bei einem gewissen Prozentsatz (16,7% nach RHODES) scheiden die Patienten mit klinischer Diagnose von Poliomyelitis auch den Virus Coxsakie mit dem Stuhl aus. Eine Erhöhung der Konzentration der Antikörper während der Rekonvaleszenz hat bei ähnlichen Fällen das gleichzeitige Bestehen der beiden Infektionen bei der klinischen Poliomyelitis in paralytischer Form bestätigt.

Die klinische Bedeutung dieser Gleichzeitigkeit ist noch nicht geklärt worden. Vom epidemiologischen Standpunkt gesehen, kann eine Verbreitung von nichtparalytischen Fällen durch den Virus Coxsaki einer Epidemie von paralytischen Rückenmarksformen durch den poliomyelitischen Virus, allein oder mit Coxsakie vergesellschaftet, vorangehen.

Bei den *paralytischen Formen* muß die Differentialdiagnose im Hinblick vor allem auf das *Syndrom von* GUILLAIN-BARRÉ gestellt werden, bei welchem zur motorischen Paralyse Störungen der Sensibilität hinzukommen; der Liquor weist die typische albumin-cytologische Trennung auf; die Zellen der grauen Vorderhörner bleiben unversehrt und der Verlauf führt nach verschiedenen Phasen meistens zur Heilung.

Die Ätiologie des Syndroms ist verschieden: durch den poliomyelitischen Virus, durch Encephalitis von St. Louis, durch die infektiöse Mononucleose, sowie auch durch Virus Coxsakie mit oder ohne Vergesellschaftung mit dem poliomyelitischen Virus.

Bis jetzt ist die Verantwortung für die Diagnose von Poliomyelitis in der vorparalytischen Phase meistens den klinischen Fähigkeiten des Arztes überlassen, aber man kann voraussehen, daß das virologische Laboratorium ihm in immer größerem Maße seine Unterstützung angedeihen lassen wird und daß die Ausarbeitung der klinischen Bilder auf Grund einer verläßlicheren Kenntnis ihrer Ätiologie vervollständigt werden dürfte.

Bulbus-Brücken-Syndrom.

Spezielle klinische Probleme werden durch die *bulbär-protuberanziellen Lokalisierungen* der Heine-Medinschen Krankheit hervorgerufen.

Die Kernparalysen der einzelnen Schädelnerven: VI^0, VII^0, XII^0 (mit Paralyse und Hemiatrophie der Zunge), IX^0 (mit Paralyse der Pharynxmuskeln und Schluckbeschwerden), mit typischen Liquorbefunden vereint und mit epidemischen Herden verbunden, erlauben genaue klinische Diagnosen.

Die Schädigung des X^0 und anderer Kerne und Zentren des Bulbus ergibt nicht nur Paresen des Gaumensegels, sondern kann sich mit Gleichgewichtsstörungen des Vagus-Sympathicussystems und patho-

logischer Betonung des Bulbusdruckphänomens (von Dagnini-Aschner) vergesellschaften, ebenso mit vasomotorischen Erscheinungen mit Abwechslung von Blässe und Blutandrang des Gesichts, mit seltenem oder wieder sehr häufigem Puls, mit reichlichem Schweiß, mit Änderungen der Häufigkeit und der Tiefe des Atems.

Diese bulbär-protuberanziellen Syndrome können isoliert auftreten oder mit leichter Kompromittierung der den Entzündungsherd durchkreuzenden Pyramidalbahnen mit vorübergehender Erscheinung des Babinskisymptoms oder sie vereinigen sich mit der aufsteigenden Paralyse von Landry als Enderscheinung.

Durch die genauere Kenntnis der Atemfunktion und ihrer möglichen Änderungen gelangt man zu einer entsprechenden Therapie der Atmungslähmungen. Von den *fundamentalen physiologischen Kenntnissen der Atmung* (von Whittenberger) können hier nur die Tatsachen zitiert werden, die bei der Poliomyelitis Anwendung finden.

Unter den Kräften, die Änderungen des Lungenumfangs und daher der Lungenventilation hervorrufen, müssen wir einerseits die einzelnen Atmungsmuskel (das Zwerchfell, die Elevatores costarum, die Intercostales externi usw.) unterscheiden, welche einzeln von der Schädigung der grauen Vorderhörner auf verschiedenen Ebenen kompromittiert werden können und andererseits das übergeordnete Bulbuszentrum, das die Häufigkeit und die Tiefe der Atmungsbewegungen kontrolliert und reguliert.

Diese verschiedenen Kräfte können einzeln in größerem oder kleinerem Maße kompromittiert werden, so daß die Hebung der Rippen überwiegend ist und das Zwerchfell bei jeder Einatmung passiv aufgesaugt wird oder umgekehrt die Einatmung dem Zwerchfell überlassen wird ohne Hebung der Rippen. Diese Formen von getrennter Brust-Bauchatmung (manchmal mit einseitiger Lähmung des Zwerchfells) weisen als solche sofort die Schädigung der peripherischen Neurone auf; während die koordinierende Tätigkeit des bulbären Atmungszentrums erhalten bleiben kann.

Bei diesen Erscheinungen greifen gewöhnlich die Hilfsmuskel der Einatmung ein: die Scaleni, der Sternocleidomastoideus, der Trapezius, die Dentati, die Strecker der Wirbelsäule usw. bis zu den Stimmbänderabductoren und den Hebemuskeln der Nasenflügel. Die Wirksamkeit dieser Hilfsmuskel ist vorwiegend von der Willenstätitgkeit abhängig und verschwindet daher während des Schlafes.

Das bulbäre Atmungszentrum, welches durch die Konzentration von CO_2 und von H-Ionen als Regler der gesamten Atmungstätigkeit angetrieben wird, kann wie bei der poliomyelitischen bulbären Paralyse geschwächt werden und dann werden die gesamten Atmungsbewegungen

in ihrer Tiefe und Häufigkeit gestört; es tritt die periodische Atmung ein. Beim Erscheinen von Anoxie kann es definitiv geschädigt werden.

Außer der direkten Reizung, welche durch die Konzentration von CO_2 und durch den p_H des Blutes auf das Atmungszentrum ausgeübt wird, ist eine indirekte Regulierung der Atmungsbewegungen zu beobachten, welche sich durch die Bahnen der peripherischen Reflexe, die sich mittels der in der Aorta und in der Carotis gelegenen Chemoreceptoren äußern, einstellt.

Diese sind empfindlicher im Hinblick auf die Veränderungen des Teildruckes von O_2 und kontrollieren noch mit Hilfe eines Reflexmechanismus, der im Notfall eingreift, die Atmung als *ultimum moriens* (Comore u. Schmidt).

Außer der Kompromittierung der Regulierungszentren und der peripherischen Neuronen, welche die Ausführungsmuskel durchdringen, übt die Paralyse von anderen Muskeln (z. B. denjenigen der Larynx und der Pharynx) einen Einfluß auf die Atmungswirksamkeit aus, weil sie das Eindringen der Luft in die Atemwege direkt oder durch Hemmung des Schluckens von Sekreten hindern kann.

Atmungsmechanik.

Das Studium der *Atmungsmechanik* beim unversehrten Organismus kann verschiedene Anwendungen beim Gebrauch von Apparaten, welche die Atmung fördern sollen, finden (*automatische Atmungsapparate*).

Wenn man den negativen Druck des Pleurahohlraums mit dem Druck in den oberen Atmungswegen vergleicht, so kann man ein Maß der angewandten Kraft haben, welche die Veränderungen des Lungenumfangs bestimmt. Praktisch gesehen können die Druckänderungen in der Speiseröhre (registriert durch den „Oesophagusdruckmesser" von Luciani) als Hinweise für die Veränderungen des intrapleuralen Druckes gelten.

Vom Standpunkt der Atmungsphysiologie ist es unwichtig, ob die Druckdifferenz, welche die Atembewegungen zustandebringt, einer rhythmischen Druckerhöhung in den Atmungswegen durch gewisse Arten von „positivem Druckmechanismus" oder durch Druckerniedrigung um den Körper des Patienten herum, wie beim automatischen Atmungsapparat, erhalten wird.

Dies trifft jedoch nicht im Bezug auf den Kreislauf zu. Durch den negativen Druck im Brusthohlraum wird eine der Kräfte erhalten, welche die Blutzufuhr von den großen venösen Gefäßen in die rechten Herzkammern führen. Hingegen kommt es zu einem Hindernis dieser venösen Strömung, wenn der Druck im Pleurahohlraum weniger negativ oder sogar positiv wird und dies kann in gewissen Fällen nützlich sein, weil die rechte Herzhälfte durch diese Hemmung nicht überlastet wird.

Die Poliomyelitis, wie bereits gesagt wurde, kann also: 1. die den Atmungsmuskeln entsprechenden Neurone kompromittieren (Zwerchfell, Elevatores costarum, Intercostales externi und die Hilfsmuskel), 2. die Bulbärzentren, welche die Häufigkeit und die Tiefe der Atembewegungen regulieren, schädigen; 3. eine Obstruktion der Luftwege verursachen durch die Unmöglichkeit des Schluckens ebenso wie durch eine Paralyse der eigentlichen Larynxmuskel hervorrufen; 4. Hindernisse für den Austausch von CO_2 und O_2 in den Alveolen durch Lungenödem oder durch Lungenatelektase.

Beim speziellen Fall können mehrere von diesen Beschwerden gleichzeitig vorhanden sein. Außer den klinischen Symptomen der Atmungsschwäche in allen ihren Abstufungen (von einer einfachen Häufigkeitserhöhung bis zum Eingriff der Hilfsmuskel, dem Auftreten von Cyanose, dem vasomotorischen Kollaps, dem Coma und den Krampfanfällen), müssen wir die *klinischen Wertungsmethoden* der Atmungswirksamkeit beachten: vom Handdruck auf den unteren Teil des Brustkorbs im Gegensatz mit den Hebmuskeln der Rippen, bis zum Druck auf die oberen Bauchteile im Gegensatz zur Senkung des Zwerchfells, um deren Leistungsfähigkeit zu beurteilen.

Die Fähigkeit mit der Nase einzusaugen, welche durch die Senkung des Zwerchfells gewährt wird, ist eine ausgezeichnete Probe für die Leistung des Zwerchfells. Die *radioskopische Untersuchung* enthüllt jedoch noch besser die Untätigkeit eines Hemidiaphragmas oder einer eventuellen Paradoxbewegung.

Im Fall einer Schädigung des bulbären Atemzentrums weist das Zwerchfell hingegen unregelmäßige und plötzliche Bewegungen auf.

Die *Spirometrie* erlaubt die Lungenventilation außerhalb und innerhalb des automatischen Atmungsapparates zu beurteilen.

Die Konzentration von CO_2 im venösen Blut gestattet außerdem zu bestimmen, ob eine unkompensierte Atmungsacidosis vorhanden ist.

Solange eine leichte Häufigkeitserhöhung der Atembewegungen ihre geringere Wirksamkeit ausgleicht, ist der Gebrauch von mechanischen Atmungsmitteln unnötig.

Die nächste Stufe wird von den Atmungsmängeln gebildet, die den Gebrauch von Hilfsmuskeln erfordern, um kompensiert zu werden. Ein charakteristisches Zeichen dieses Zustands wird von der Unfähigkeit des Patienten, einzuschlafen, ohne daß die Anpassung der Lungenventilation gestört wird, geliefert. Dann ist der Moment eingetroffen, um der Atmung eine mechanische Hilfe zu gewähren.

Es ist ein schwerer Fehler hingegen, auf die Zeichen von *Hypoxie* und *Ansammlung von* CO_2 zu warten, welche bereits eine unkompensierte Atmung und manchmal auch einen definitiven Schaden der Atmungszentren darstellen.

Für geringere Erscheinungen von Atemschwäche kann der „tragbare Panzeratmungsapparat" genügen. Dieser leistet auch gute Dienste, um den Patienten vom „zylindrischen" Apparat zu entwöhnen. Der „elektrophrenische Atmungsapparat" findet bei den Fällen von Lähmung des bulbären Zentrums Verwendung.

Die Wirksamkeit der Atmungshilfe wird beurteilt auf Grund: 1. des Verschwindens der Anoxiesymptome, der Blässe und der Cyanose; 2. des Aufhörens der willkürlichen Atembewegungen im Gegensatz mit denen, welche vom Atmungsapparat durchgeführt werden und von der Anpassung an den vom Apparat angegebenen Rhythmus, mit Entspannung der Hilfsmuskel; 3. des Verschwindens des beklommenen Gesichtsausdrucks, die mimischen Züge erscheinen entspannt, der Patient duselt oder schläft ein.

Auf Grund der klinischen Beobachtung des Kranken muß man sowohl die ungenügende als auch die übermäßige Ventilation vermeiden. Letztere würde durch übermäßigen Verlust von CO_2 eine „Alkalosis und Zeichen von latenter Tetanie" hervorrufen, was jedoch nur selten der Fall ist.

Wenn die Besserung nicht in kurzer Zeit und auf deutliche Weise auftritt, so muß man an Komplikationen denken: eine Verschließung der oberen Luftwege (durch Lähmung der Larynxmuskel, durch Verlegung von nicht verschluckten Sekreten im Bezug mit Pharynxparalyse), Atelektase, Bronchitis und Lungenentzündung oder Lungenödem. Diese Komplikationen hindern die Zufuhr von O_2 in die Alveolen und seine Übertragung von den Alveolen ins Blut.

Das Aufsaugen der Sekrete, die Positionsdrainage, der häufige Lagewechsel des Patienten, die eventuelle Tracheotomie, um einen Atmungsweg, der nicht verlegt werden kann, zu schaffen, die Zufuhr von O_2 unter Druck im Fall von Lungenödem, die rechtzeitige Behandlung der Komplikationen der Bronchien und der Lunge trachten zu vermeiden, daß die Atmungsansprüche erhöht und die Leistungen des Atmungsapparates vermindert werden.

Die *Entwöhnung* vom Atmungsapparat kann am Anfang nur während der Stunden des Wachseins stattfinden, sobald der Kranke fieberfrei und von den Atmungskomplikationen befreit ist, kann er für eine fortschreitende Zeitspanne von wenigen Minuten bis zu einigen Stunden den Atmungsapparat verlassen ohne daß er sich ermüdet.

Solange die Funktion der Hilfsmuskel notwendig ist, muß der Patient während der Schlafstunden in die eiserne Lunge zurückkehren. Allmählich wird er auch außerhalb des zylindrischen Apparats mit einem „Panzerapparat" oder in einem „Schaukelbett" ('rocking bed') und schließlich auch ohne mechanische Hilfsmittel schlafen können.

Die Ergebnisse in der Abteilung der automatischen Atmungsapparate der von mir geleiteten Kinderklinik sind unbefriedigend bei den Fällen von *hohem Atmungs-*

syndrom mit Paralyse der bulboprotuberanziellen Kerne, bei welchen das Atmungszentrum des Bulbus seine Fähigkeit auf die chemischen und neurogenen Reizungen zu reagieren, eingebüßt hatte und so definitiv geschädigt erschien.

Das Kreislaufzentrum wurde bald darauf in Mitleidenschaft gezogen bis zum Herztod.

Die Resultate sind viel besser bei den Fällen von *Atmungssyndrom der niedriger liegenden Zentren* mit Kompromittierung bald der äußeren Atemmuskel, bald des Zwerchfells oder nur eines Hemidiaphragmas. Alle diese Fälle, auch jene von Tetraparese begleitet, konnten den automatischen Atmungsapparat nach einer mehr oder weniger langen Zeitspanne verlassen.

Während fast alle Autoren sich einstimmig über die Behandlung der Atmungsparalyse äußern, kann dies nicht von den übrigen therapeutischen Maßnahmen gesagt werden, welche der *Behandlung des akuten Stadiums der Poliomyelitis* dienen.

Andere Behandlungsprobleme.

Wir zählen die *therapeutischen Probleme der akuten Phase* auf:

1. Das frühzeitige Erkennen der poliomyelitischen Infektion im vorparalitischen Stadium, trachtet, soweit dies möglich ist, die Schädigung der motorischen Neurone zu vermeiden und die größte Anzahl an überlebenden Neuronen zu erzielen.

Zur Erreichung des ersten ist die Verwendung von Rekonvaleszentenserum und von Gammaglobulinen, welche eine neutralisierende Wirkung auf den poliomyelitischen Virus ausüben sollen, gerichtet.

Man kann nicht behaupten, daß in der vorparalytischen Phase das Schicksal der motorischen Zellen, die bereits vom Virus heimgesucht sind, besiegelt ist. Es gibt einen Moment, bei welchem das Los der erkrankten Neurone noch unentschieden ist und ihre Wiederherstellung noch möglich ist. Diesbezüglich dringt nun die Meinung durch, daß beim Kampf zwischen dem Virus und der motorischen Zelle letztere um so größere Aussichten zum Überleben hat, je vollständiger ihr Zustand des Funktionsstillstands erhalten bleibt.

Sabin u. Lewison konnten das Auftreten von schwereren Lähmungen infolge von im vorparalytischen Stadium ausgeführten Muskelanstrengungen bei Affen beobachten.

Russel und Horstmann vertreten die Meinung, daß auch die geringste Muskeltätigkeit nach Beginn der meningitischen Erscheinungen die Gefahr erhöht, daß die Nervenzelle der Chromatolyse und der vollständigen Zerstörung entgegengeht.

Man empfiehlt daher absolute Bettruhe, indem man auch, falls notwendig, Beruhigungs- und Schlafmittel gebraucht (Brehme), doch mit einer Einschränkung und zwar, daß die Tätigkeit der Atemzentren nicht geschwächt wird.

Die Unschädlichkeit der Röntgenbehandlung und der Diathermie in dieser Phase sind absolut nicht bewiesen worden.

In seinem Referat fragt sich Russel, ob bei der Mehrzahl der Fälle die Ruhetherapie nicht besser zu Hause durchgeführt wird und so auch das seeliche Trauma der Spitalseinlieferung vermieden wird. Die Fälle welche Spitalshilfe erfordern, werden ungefähr auf 20% geschätzt. Doch außer der Schwierigkeit, diese Fälle vom Beginn an zu erkennen mit den geringen Möglichkeiten einer dauernden Beobachtung, die das Heim bietet, muß man die prophylaktischen Mißstände beachten. Nach der Verbreitung von Poliomyelitisfällen in Spitälern und Findelhäusern, die in Italien beobachtet wurde (Fornara, Taccone, Brusa), kann man nicht mit Russel übereinstimmen, daß die Ansteckungsgefahr bei der Poliomyelitis nur „nebulös" und hypothetisch sei.

Andererseits ist es absolut nicht bewiesen, daß mit der Behandlung zu Hause, bei Armut, Überfüllung und Disziplinlosigkeit vieler Familien, die körperliche und seelische Ruhe des Kranken gesichert ist.

Die Spitalseinlieferung dieser Fälle erfordert jedoch natürlich, daß die Isolierungsspitäler mit speziellen Abteilungen für poliomyelitische Fälle versehen werden, in welchen die Patienten bequem in kürzester Zeit untergebracht werden können mit Erleichterungen für die mütterliche Assistenz, indem auch die Mutter zusammen mit ihrem Kind isoliert bleibt.

2. Die Behandlung jener paralytischen Formen, welche das Leben in Gefahr bringen können, erfordert, daß jedes wichtige Isolierungsspital, mit einer Poliomyelitisabteilung versehen, auch über eine Abteilung von automatischen Atmungsapparaten mit eigens geschultem Personal verfügt. Kleine Spitäler sollten zu diesem Zwecke von einer *Atmungseinheit* bedient werden, welche zentral gelegen und leicht zugänglich sein soll, mit einer für Wiederbelebungszwecke geschulten Gruppe von Helfern an der auch ein Anaesthesist teilnimmt.

3. Man muß rechtzeitig trachten, den schlechten Haltungen, welche von der Hypotonie der paralysierten Muskel und von der Kontraktur ihrer Antagonisten verursacht werden, vorzubeugen.

Während die Wichtigkeit der Ruhe und der Muskelentspannung bestätigt wird, so ist jede Art von mechanischer Immobilisierung zu verurteilen. Um schlechte Haltungen zu vermeiden, soll man eher passive Bewegungen mit Streckung der Muskel in Kontraktur bei angemessenen Zeitspannen durchführen; man soll korrekte Haltungen mit kleinen Sandsäcken, Brettchen, mobilen Sohlenstützen usw. erreichen.

4. Der Schutz vor Anstrengung, Schmerz, seelischem Trauma erfordern, daß das Ärzte- und Schwesternpersonal zweckmäßig geschult sein soll und mit seiner Geschicklichkeit und Sicherheit dem Kranken Beruhigung und gut begründetes Vertrauen einflößen möge.

Literatur.

Battini: Variazioni nella distribuzione per età della morbosità per poliomielite in Italia. Tesi di perfezionamento in Clinica Pediatrica. Roma 1952. — Brehme: Schlaftherapie bei Poliomyelitis. Münch. med. Wschr. **1953,** 751. — Comore and Schmidr: The part played by reflexes from the carotid body in the chemical regulation of respiration. Amer. J. Physiol. **121,** 75 (1938). — Fileccia: Comportamento del sistema nervoso vegetativo nella malattia di Heine-Medin. Padova: Tipograf. del „Messaggero" 1942. — Frontali, G.: Riflesso controlaterale degli adduttori nella poliomielite anteriore acuta. Atti XVII° Congr. It. di Ped. 1947. — Su due forme di creatinuria patologica nel bambino. Riv. Clin. pediatr. fasc. **9,** 557 (1924). — Il respiratore automatico nel trattamento delle paralisi respiratorie. Atti XVII° Congr. di Ped., Pisa 1947. — Horstmann: Acute Poliomyelitis. J. Amer. Med. Assoc. **142,** 236 (1950). — Luciani: Fisiologia dell'uomo. Milano: Soc. Ed. Libraria, vol. I°, 390 (1904). — Pujatti: Creatinuria patologica e prova dello zucchero nell'età infantile. Padova: Tipogr. Antoniana 1933. — Rhodes: The differential Diagnosis of Poliomyelitis. Third Intern. Poliom. Confer., Rome, Sept. 1954. — Russel: Systemic treatment in the acute stage of poliomyelitis. Third Intern. Poliom. Conf., Rome, Sept. 1954. — Russo: Variazioni nella distribuzione per età dellà mortalità per poliomielite in Italia. Rendic. Ist. Sup. San. **XIV,** 824 (1951). — Sabin: Problems in the natural History of poliomyelitis. Ann. Int. Med. **30,** 40 (1949). — Stanley: Encephalitis in Sidney. Med. J. Austral. **2,** 38 (1952). — Whittenberger: Basic physiology of respiration. Third Intern. Poliom. Conf., Rome, Sept. 1954.

Prof. Dr. G. Frontali, Rom, Clinica Pediatrica dell'Università.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 413—416 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Helsinki (Vorstand: Prof. Arvo Ylppö).

Über psychische Dauerschäden und Säuglingsintoxikation (Präliminäre Mitteilung)*.

Von

Niilo Hallman, Hilka Tähkä und Arvo Ylppö.

(Eingegangen am 21. Januar 1955.)

Es ist bekannt, daß bei schwerer Gastroenteritis des Säuglingsalters regelmäßig Symptome auftreten, die durch Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems bedingt sind. Auf Grund der Symptome wird auch der Zustand, namentlich in der deutschen Literatur, als Toxikose bezeichnet, was auf Vergiftung hinweist. Trotz der ernsten Symptome im akuten Krankheitszustand sind in der Literatur nur einige Fälle beschrieben worden, in denen bei Kindern nach Erholung von der Krankheit Dauerschäden der Funktion entweder des peripheren (Ylppö) oder des zentralen Nervensystems (Ylppö, Crome) festgestellt werden konnten. Deshalb haben wir es für ratsam befunden, eine Anzahl Nachuntersuchungen an Kindern vorzunehmen, die im frühen Säuglingsalter an schwerer Gastroenteritis gelitten hatten. In diesem Zusammenhang beabsichtigen wir nur über die von uns auf Grund der Fragebogen erhaltenen Ergebnisse in Kürze zu berichten. Eine ausführliche Analyse der Arbeit wird später veröffentlicht, an Hand individueller Nachuntersuchungen.

Material.

Das Krankengut besteht aus im Laufe der Jahre 1914—1948 an der Kinderklinik der Universität Helsinki behandelten Fällen, die sich von schwerer Intoxikation erholt hatten. Deren Anzahl betrug 175. *Eingeschlossen sind diejenigen Säuglinge, welche am Anfang der Behandlung entweder tief bewußtlos waren, oder auf äußere Reize nur langsam reagierten.* Es ergibt sich von selbst, daß sämtliche sich in einem schweren Dehydrationszustand befanden.

Das Kontrolmaterial bestand aus gleichzeitig behandelten leichten (81 Fälle) und mittelschweren (91 Fällen) Gastroenteriten. Sie wurden auf Grund der Krankheitsberichte gewählt, indem man für jedes bei der Aufnahme schwerkrankes Kind den nächsten Säugling von entsprechendem Alter mitnahm. Die Grenze zwischen leichten und mittelschweren Fällen ist unbestimmt, aber in diesem Zusammenhang hat der Umstand keine größere Bedeutung.

Die Untersuchung wurde ausgeführt durch Zustellung eines Fragebogens an die Eltern von jedem Kinde. Die Fragen galten der späteren geistigen und körperlichen Entwicklung des Kindes sowohl als evtl. auftretenden nervösen Störungen. Nähere, mehr eingehende Nachuntersuchungen werden später vorgenommen.

* Herrn Professor H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstage gewidmet.

Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Nachuntersuchung sind aus *Tabelle* 1 ersichtlich. Es gingen insgesamt 88,7% Antworten auf die Fragebogen ein, welches, wenn man die zahlreichen Umsiedlungen der Bevölkerung während der Kriege in Betracht zieht, als ein recht zufriedenstellendes Resultat zu betrachten ist. In den verschiedenen Gruppen war die Anzahl der erhaltenen Antworten ungefähr gleich groß.

Tabelle 1.

	Art der Krankheit		
	leicht	mittelschwer	schwer
Anzahl der Fälle	81	91	175
Antwort erhalten	75	81	152
In %	92	88	87
Spätere Entwicklung			
— gut	76	76	138
— geringes Zurückbleiben	1	1	4[1]
— ausgeprägtes Zurückbleiben	1	0	2[2, 3]
— gestorben	0	4	8
Krämpfe			
— einmal	1	3	5
— mehrmals	2	2	7
— beständig	0	0	4
„Nervöses Kind"	12	26	27
Enuresis	4	7	9
Allergische Symptome	16	16	27

[1, 2, 3] Krämpfe.

Wenn wir die spätere Entwicklung der Kinder vergleichen, ersehen wir, daß unter denen, die an schwerer Gastroenteritis gelitten hatten, langsame Entwicklung bei 6 (davon bei 3 Krämpfe), und im Kontrollmaterial bei 3 Kindern vorkam. Unter den ersteren gab es ferner 8, unter den letzteren 4 Todesfälle. Krämpfe traten auch öfters nach der Intoxikation auf, insgesamt in 16 Fällen (darunter 3 in der Entwicklung zurückgebliebene Kinder), in der Gruppe der leichteren Erkrankungen war die entsprechende Zahl 8.

Sog. „nervöse Kinder", um uns der Terminologie der Eltern zu bedienen, Enuretiker und Allergiker gab es in der Gruppe der Intoxikation ungefähr gleich viel wie im Kontrollmaterial.

Besprechung der Ergebnisse.

Ungeachtet dessen, daß es in unserem Krankengut unter den an schwerer Intoxikation gelittenen Kindern etwas mehr geistig Zurück-

gebliebene und gleichfalls mehr nachträgliche Krämpfe gab, ist der Unterschied im Vergleich zum Kontrollmaterial klein. Die überwiegend größte Zahl der nach der Krankheit genesenen Kinder ist später vollkommen gesund. Es ist offenbar, daß es sich nur um eine vorübergehende funktionelle Störung des zentralen Nervensystems im akuten Krankheitszustand handeln muß, ohne jeglichen anatomischen Boden. Unsere Ergebnisse stimmen mit den von Choremis u. Nestoridou bei der Säuglingsintoxikation vorgenommenen EEG-Untersuchungen überein. Die EEG-Veränderungen, welche besonders in Fällen von Hyposalämie festgestellt wurden, waren ihrer Natur nach von kurzer Dauer. Flüchtige funktionelle Störungen können wenigstens teilweise durch Dehydration, verlangsamten Blutkreislauf und Gehirnanoxia erklärt werden (Kerpel-Fronius et al.; Tuuteri).

Unter den Fällen von Säuglingsintoxikation, die ad exitum kamen, wurden, im Vergleich zum sonstigen postmortalen Material, verhältnismäßig reichlich Thrombosen in den tiefen Gefäßen des Gehirns vorgefunden (Ahvenainen u. Hallman). Die von Crome beschriebene Encephalopathia hat man ebenfalls als vor allem eine Folge der Thrombose erklärt, wenngleich man ähnliche Schlüsse über eine Krankheit nach mehreren Jahren nur schwer oder mit Vorsicht ziehen darf. Es ist jedoch möglich, daß irgendein Kind unseres Krankengutes, dessen Entwicklung nicht befriedigend war, ätiologisch zunächst dieser Gruppe angehört. Auch können wir eine durch Gehirnanoxia verursachte permanente Läsion hier nicht ausschließen.

Ferner besteht die Möglichkeit, daß ein an Gastroenteritis erkranktes Kind schon vor dem Krankwerden in einer oder anderer Weise gehirnbeschädigt war. Dieser Umstand hat seinerseits auch die Symptome der Intoxikation und das sonstige Krankheitsbild beeinflussen können. Wenn es sich um jüngere Säuglinge handelt, ist eine Beurteilung der geistigen Entwicklung auf Grund anamnestischer Angaben schwer, und die Ergebnisse immer unzuverlässig.

Zusammenfassung.

Es wird über eine Nachuntersuchung von 175 Kindern berichtet, welche im Säuglingsalter an schwerer Gastroenteritis mit Intoxikation gelitten und sich erholt hatten. Als Kontrollmaterial dienten 171 Kinder, die zur gleichen Zeit wegen einer leichteren oder mittelschweren Form dieser Krankheit behandelt wurden. Das Alter der Kinder wechselte von 4 bis 12 Jahren. Die erhaltenen Ergebnisse stützen sich auf Fragebogen.

Antworten wurden in 88,7% der Fälle erhalten. Unter den schwer Erkrankten waren 8 später gestorben, 6 geistig zurückgeblieben, und 13 weitere Kinder hatten Krämpfe gehabt. Die entsprechenden Zahlen in

der Kontrollgruppe waren: Todesfälle 4, geistig Zurückgebliebene 3 und an Krämpfen Leidende 8.

Obgleich das Intoxikationssyndrom öfters nur durch reversible funktionelle Störungen des zentralen Nervensystems verursacht ist, besteht die Möglichkeit, daß es bisweilen auch Dauerschäden hervorrufen kann.

Literatur.

Ahvenainen, E.K., u. N. Hallman: Ann. Paediatr. Fenniae **1**, 3 (1954). — Choremis, C., u. M. Nestoridou: Acta paediatr. (Stockh.) Opus Wallgren, 219 (1954). — Crome, E.: Arch. Dis. Childh. **27**, 468 (1952). — Kerpel-Fronius, E., usw.: Arch. Dis. Childh. **25**, 158 (1950). — Roberts, A.T.: Arch. Dis. Childh. **29**, 360 (1954). — Tuuteri, L.: Ann. med. int. fenn. **42**, Suppl. 14 (1953). — Ylppö, A.: Erg. inn. Med. **24**, 179 (1923).

Professor Dr. Arvo Ylppö, Universitäts-Kinderklinik, Helsinki/Finnland, Stenbäckstraße 11.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 417—425 (1955).

Aus der Kinderklinik des Karolinska Sjukhuset Stockholm.

Kinder im Krankenhaus*.

Von

Arvid Wallgren.

(Eingegangen am 23. Dezember 1954.)

Jedermann weiß, daß es gewisse Vorteile hat, ein krankes Kind in einem Krankenhaus zu behandeln, ja daß es oft sogar lebensrettend sein kann. Einige Eltern wissen andererseits aus eigener Erfahrung, daß der Krankenhausaufenthalt auch von Nachteil für das Kind sein kann, eine Tatsache, mit der wir Ärzte schon seit Jahren vertraut sind. Aus verschiedenen Gründen ist die Frage der ungünstigen Einflüsse des Krankenhausaufenthaltes auf das Kind in der letzten Zeit aktuell geworden. Die Kinderkrankenhauspflege ist immer mehr ausgebaut worden. Während es früher relativ ungewöhnlich war, daß ein Kind ins Krankenhaus kam, ist es heutzutage immer mehr allgemein geworden, und damit sind auch die Nachteile der Krankenhauspflege mehr in den Vordergrund getreten.

In Schweden bekamen wir unser erstes Kinderkrankenhaus vor 100 Jahren. Zur Zeit der Jahrhundertwende gab es in unseren größeren Städten nur wenige für Kinder bestimmte Krankenhäuser, während wir nun ungefähr 30, über das ganze Land verteilte Kinderkrankenhäuser und Kinderabteilungen haben. Ehe es Kinderkrankenhäuser gab, wurden Kinder, die Krankenhauspflege brauchten, auf Erwachsenenabteilungen und später auf besondere Kindersäle der Krankenhäuser gelegt. Bei ansteckenden Krankheiten kamen sie in Epidemiekrankenhäuser. Dagegen konnte nur für sehr wenige Kinder mit anderen Krankheiten, also nicht epidemischen oder chirurgischen, Platz geschaffen werden. Die meisten kranken Kinder wurden zu Hause gepflegt. Eventuelle Folgen der Krankenhauspflege als solcher konnten deshalb in jener Zeit kein großes Problem werden. Aber bereits damals und lange Zeit vorher war die Aufmerksamkeit auf die ungünstigen Folgen der Anstaltspflege von Kindern gelenkt worden, die zu Beunruhigung Anlaß gab, es handelte sich nämlich um die in Kinderheimen aufgenommenen Kinder.

Anfangs vermutete man, daß es sich um eine durch Anstaltskost verursachte Störung handelte. Daß in jener Zeit die Verpflegungsseite bei dem Auftreten von Krankheitszuständen bei Kinderheimkindern eine

* Herrn Professor Dr. H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet.

wichtige Rolle spielte, kann nicht bezweifelt werden, aber vielleicht nicht auf die Weise, wie man es sich damals vorstellte. Man glaubte nämlich, daß die Kinder die Anstaltskost nicht vertrügen, da sie vorher eine nicht ausreichend und günstig zusammengesetzte Nahrung gewohnt waren. Sie wurden krank vor „lauter Wohlbefinden".

Man wußte nichts über Vitamine, Bedarf an Salzen, Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten und der Bedeutung dessen, daß die Nahrung ausreichende Mengen dieser Substanzen enthalten soll. Es ist deshalb vielleicht nicht so verwundernswert, daß das Aufzuchtresultat miserabel war. Die Kinder bekamen auch alle möglichen Ernährungsstörungen und Diarrhöen, und die Sterblichkeit unter ihnen war furchtbar hoch. Sogar noch am Ende des 19. Jahrhunderts gab es gehäufte Fälle von Skorbut in dem Allgemeinen Kinderasyl in Stockholm als Ausdruck für schwere Diätfehler.

Die schädlichen Einflüsse der Krankenhauspflege auf den Gesundheitszustand des Kindes beruhten aber nicht ausschließlich auf ungeeigneter Nahrung, sondern auch und wahrscheinlich in noch höherem Grad auf Infektionen. Ein Kind, das für die Pflege *einer* Krankheit in einen Krankensaal gelegt wurde, holte sich eine andere, vielleicht ernstere Krankheit durch Ansteckung von Zimmerkameraden oder durch das Personal dazu. Solche Krankenhausinfektionen waren früher sehr häufig und verursachten den Ärzten große Sorgen. Es war nicht nur die richtige Zusammensetzung der Nahrung, von der man vor 100 Jahren noch nichts wußte, man wußte damals auch noch nichts von Bakterien als Krankheitsursache. Man wußte auch nicht, wie man sich gegen diese Fieberkrankheiten schützen sollte. Ungefähr gleichzeitig mit dem Aufbau der modernen Nahrungslehre wurde auch die Bakteriologie ins Leben gerufen, und dieses setzte auch allmählich sein Gepräge auf die Art der gesundheitserhaltenden Maßnahmen in Kinderheimen und Kinderkrankenhäusern. Die modernen Kinderkrankenhäuser sind mit Rücksicht auf Verhütung von Ansteckung geplant und gebaut, und die Krankenhausroutine ist auch auf das gleiche Ziel eingerichtet. Kleine Pflegeeinheiten, viele Isolierungsräume, die Forderung, daß die in einem Saal liegenden Kinder frei von Ansteckungsmöglichkeiten für die anderen Kinder sind, Vorsichtsmaßnahmen von seiten des Personals zum Vorbeugen von Infektionen, Absonderung von Personal mit beginnenden Infektionszeichen, und in weitmöglichstem Maße Vermeidung von Kontakt zwischen Kindern und Personen, die nicht direkt etwas mit der Pflege zu tun haben, was u. a. Besuchsverbot mit sich führte. Durch die Fortschritte in der Ernährungslehre und Krankenhaushygiene hat man in weitem Umfange nach und nach Ernährungsstörungen und Krankenhausinfektionen vorbeugen können. Indem man die eine Form von Hospitalismus bekämpfte, hat man unterdessen das Auftreten eines anderen, nämlich seelischen Hospitalismus gefördert.

Man ist sich immer mehr darüber klar geworden, daß der Krankenhausaufenthalt für Kinder, besonders für empfindliche Kinder, schwere seelische Belastungen mit sich führen kann, was zu Störungen verschiedener Art führen kann. So wie man früher auf Grund mangelnder Kenntnisse nicht genügend Rücksicht auf die körperlichen Bedürfnisse des Kindes während eines Krankenhausaufenthaltes nahm, wodurch es zu Ernährungsstörungen und Ansteckungskrankheiten kam, hat man in unserer Zeit als Folge von Unverstand und Gedankenlosigkeit im allgemeinen nicht genügend Rücksicht auf die psychischen und emotionellen Bedürfnisse der Kinder während der Krankenhauspflege genommen.

Das Interesse für diese Form von Hospitalismus ist nicht neu, und viele Krankenhausärzte haben jahrzehntelang für Maßnahmen zur Vorbeugung von psychischen Belastungen von Kindern zur Zeit der Krankenhauspflege Propaganda gemacht. Diese Ärzte waren unterdessen wie die Stimme eines Rufenden in der Wüste, und erst in den letzten Jahren hat man diesen Problemen allgemein mehr Aufmerksamkeit geschenkt, und nicht zuletzt in unserem Land. Es sind umfangreiche wissenschaftliche Untersuchungen über diese Probleme gemacht worden. Der Weltgesundheitsbund der Vereinten Nationen hat die Frage sogar für so bedeutend gehalten, daß beträchtliche Summen zur Forschung auf dem Gebiet und zum Herausgeben von Aufklärungsschriften zur Verfügung gestellt wurden, und das Internationale Kinderpflegezentrum in Paris, das durch den Kinderhilfefond der Vereinten Nationen unterstützt wird, hat diesen Problemen ebenso große Aufmerksamkeit gewidmet. Anfang September vorigen Jahres veranstaltete die Weltgesundheitsorganisation in der Kinderklinik des Karolinska Sjukhuset in Stockholm eine 10tägige Konferenz, zu der Kinderärzte, Kinderpsychiater, Kinderpsychologen und Sozialarbeiter in Kinderkliniken von verschiedenen Ländern eingeladen worden waren. Auf dieser Konferenz einigte man sich über eine Reihe von Ratschlägen und Prinzipien, die die Arten des Umganges mit Kindern und ihrer Pflege im Krankenhaus betrafen, um so weit wie möglich einer allzu großen psychischen Belastung vorzubeugen.

Wie geht es nun im allgemeinen zu, wenn ein Kind in ein Kinderkrankenhaus aufgenommen wird ? Das Kind kommt von seinen geliebten Eltern und seinem vertrauten Heim, mit allen seinen lieben Spielsachen, wohlbekannten Möbeln und anderen Gegenständen, in eine fremde Umgebung, in ein Zimmer, das wir in unserer hygienischen Effektivität so ungemütlich und kalt und so wenig einladend wie möglich gemacht haben. An Stelle seines Heimes ist das Kind in ein kaltes Zimmer mit vier nackten Wänden gekommen. Hinzu kommt, daß das Kind seine Mutter im Korridor oder in der Poliklinik lassen mußte und ohne ihre Begleitung den schweren Weg zu seinem Krankenzimmer mit einer fremden Schwester machen mußte. So freundlich und kinderlieb die Schwester auch sein

mag, so vermögen ihre Anstrengungen doch nicht, daß das Kind die Mutter draußen vergißt und sich glücklich und froh in dem neuen Milieu fühlt. Dazu kommt, daß viele von uns Ärzten und Schwestern aus Gedankenlosigkeit und Unverstand viel tun, was dem Kinde hätte erspart bleiben können, und viel zu tun unterlassen, was getan werden müßte, und was weiterhin zur Angst des Kindes und seiner Sehnsucht zur Mutter und nach Hause beiträgt.

Die allgemeine Krankenhausroutine kann zweifellos wesentlich zugunsten einer vermehrten Humanisierung des Lebens im Krankenhaus aufgelockert werden. Dieses fordert ein besseres Verständnis für das Bedürfnis des Kindes an Zärtlichkeit und Liebe, wovon es ja durch die Trennung von der Mutter plötzlich beraubt wurde. Dem Kind ist sozusagen der Boden unter den Füßen weggenommen, es fehlt ihm das Sicherheitsgefühl, das die Gegenwart der Angehörigen oder das Leben des Kindes in dem geliebten Heim zu schaffen vermag. Es ist nicht zu verwundern, daß es mit Mißtrauen und Unruhe auf seine Umgebung und die Personen, mit denen es in Berührung kommt, sieht, und daß es eine Zeit dauert, bis es die Schwester als Ersatz für die Mutter akzeptiert.

Oft wird das Kind von dem Krankenzimmer in den Operationssaal oder zu irgendeiner lästigen Untersuchung geführt, ohne daß es in angemessener Ordnung darüber unterrichtet worden ist, und ohne daß eine dem Kinde bekannte Schwester dabei ist. Auch die Röntgenuntersuchungen, die auf einer besonderen Abteilung des Kinderkrankenhauses oder Krankenhauses geschehen, können eine Belastung für das Kind sein. Die großen glänzenden Maschinen, die fremden Menschen, das Surren der Motoren und Knistern der Röntgenröhren, die Dunkelheit, bei der viele Untersuchungen geschehen, alle diese Dinge tragen dazu bei, daß das Kind erschrocken und unruhig ist. Durch Aussagen der Angehörigen wissen wir, daß es die auf verständnislose Weise ausgeführte Röntgenuntersuchung ist, die das Kind oft als am unangenehmsten in Erinnerung behält.

Ein Teil der Kinder zeigen ihre Unzufriedenheit durch Schreien oder Tränen, andere, eine geringere Anzahl, scheinen das Ganze ruhig zu nehmen und akzeptieren anscheinend ihre neue Umgebung. Die meisten Kinder verhalten sich zwischen diesen beiden Extremen und reagieren mit verschiedener Heftigkeit und verschiedenen Symptomen. Die erstgenannten Kinder rühren keine Spielsachen an, sondern geben sich ganz ihrer Verzweiflung hin und nichts interessiert sie. Einige Kinder beruhigen sich, wenn jemand ins Zimmer kommt, aber sie fangen gleich wieder zu weinen an, sobald sie wieder allein gelassen werden. Anderen ist es gleichgültig, ob ein Erwachsener in der Nähe ist oder nicht. Sie wenden sich ab, wenn man versucht, sie zu trösten. Einige fahren auf die gleiche Weise Tag für Tag fort, andere passen sich so allmählich an.

Die Kinder, die sofort den Milieu- und Personenwechsel zu akzeptieren scheinen, sind nette und frohe Kinder, die gern lachen und spielen. Wenn sie weinen, ist es für eine ganz offenbare, zufällige Ursache. Sie haben ein ausgeglichenes Wesen, sie sind aktiv und beschäftigen sich gerne selbst auf die eine oder andere Weise. Sie sind neugierig und wollen gerne selbständig Entdeckungen machen. Sie weinen nicht, wenn die Schwester fortgeht, geben aber ihrer Freude Ausdruck, wenn sie zurückkommt. Sie kümmern sich nicht um kleine Beschwerlichkeiten, essen mit gutem Appetit, nehmen die Stiche für Blutproben ohne Klage hin usw. Sie sind gekennzeichnet durch ihre Unabhängigkeit, ihre freundliche Einstellung Erwachsenen gegenüber und ihr Interesse für verschiedene Dinge. Trotz dieser anscheinend so guten Anpassung an eine schwierige Situation kommt oft nach längerer oder kürzerer Zeit ein Tag, wo sie sich nicht mehr beherrschen können und Zeichen für Traurigkeit und Verzweiflung zeigen, sie weinen und rufen nach der Mutter.

Die Folge einer psychischen Belastung während des Krankenhausaufenthaltes kann in einem ganz veränderten Benehmen des Kindes nach der Heimkunft zum Ausdruck kommen. Einige Kinder zeigen ihr Mißfallen mit der Mutter, die das Kind in das Krankenhaus gebracht hat, und benehmen sich anfangs ihr gegenüber aggressiv. Andere geben ihrer Freude darüber Ausdruck, daß sie wieder zu Hause sind und Kontakt mit der Mutter haben, ihr Zärtlichkeitsbedürfnis ist unendlich groß, sie hängen dauernd an den Rockzipfeln der Mutter und haben Angst, daß sie sie wieder verlieren könnten. Sie sind so, als wollten sie die Zeit nachholen, in der die Mutter nicht da war. Sie werden oft ängstlich, wenn es dunkel ist, wollen nicht alleine liegen, sie können Wutausbrüche bekommen, der Appetit kann schlecht werden, der Schlaf unruhig und von Alpträumen unterbrochen, die Kinder können wieder zu schlechten Angewohnheiten zurückgehen, die sie bereits überwunden hatten, an den Fingern lutschen, sich naß machen, oder sich mit Kot beschmutzen. Ein solcher Zustand kann einige Tage, einige Wochen oder länger dauern.

Einige von den Wünschen, die wir betreffend der Pflege der Kinder im Krankenhaus haben, sollen hier dargelegt werden. Wenn das Kind in ein Krankenhaus aufgenommen werden soll, müssen die Eltern ehrlich, einfach und aufrichtig erklären, was geschehen soll und warum es geschieht. Auf die Fragen des Kindes müssen sie ruhig, geduldig und aufrichtig antworten. Es ist gleichzeitig wichtig, daß die Eltern nicht ihre eigene Unruhe zeigen, so daß es das Kind merkt. Die eventuelle Angst des Kindes vor der zu erwartenden Krankenhausaufnahme darf absolut nicht lächerlich gemacht werden oder als feige oder dumm abgetan werden. Das Kind muß Recht haben, unruhig zu sein und auch seine Angst zu zeigen.

Die Eltern sagen leider oft die Unwahrheit bei Krankenhausaufnahmen von Kindern und im Zusammenhang damit. „Wir wollen nur den Onkel

Doktor im Krankenhaus besuchen, und du darfst dann wieder mit mir nach Hause gehen", obgleich die Mutter sehr gut weiß, daß das Kind dort bleiben soll. Das fördert nicht das Vertrauen zur Mutter und macht das Kind nur noch unruhiger, wenn die Aufnahme dann geschehen ist.

Für die kleinen Kinder, die früher ständig die Pflege der Mutter hatten, wird die durch den Krankenhausaufenthalt erforderliche Trennung von ihr eine starke Belastung. Der Arzt, der einsieht, wie intim das gefühlsmäßige Wohlbefinden eines Kindes mit der Gegenwart der Mutter verbunden ist, wird gerne Maßnahmen ergreifen, um den Eltern zu ermöglichen, mit dem Kinde im Krankenhaus zu sein. Die Mutter soll dem Kinde in das Krankenzimmer mitfolgen dürfen, beim Ausziehen behilflich sein und am liebsten so lange bleiben, bis das Kind eingeschlafen ist. Täglicher Besuch der Mutter oder eines anderen Angehörigen soll erlaubt sein. Diese Erlaubnis ist auch deshalb motiviert, damit die Mutter bei der Pflege des Kindes behilflich sein kann, es zu füttern und mit ihm zu spielen. Um die Beanspruchungen für das Kind zu mindern, sollen alle nicht absolut notwendigen, lästigen und schmerzhaften Maßnahmen, wie Stich für die Blutprobe, so weit wie möglich aufgeschoben werden. Schmerzhafte und sehr komplizierte Untersuchungen sollen in Narkose gemacht werden, und diese wiederum auf eine solche Weise gegeben werden, daß das Kind nicht ein Gefühl der Angst bekommt.

Diejenigen, die sich mit Kinderchirurgie befassen, verwenden oft in erster Hand Betäubungsmittel, die als Einlauf gegeben werden oder in anderer Form, ohne daß dem Kind das Gesicht mit einer Maske verdeckt wird, und während es sich mit der Mutter in seinem Zimmer befindet, und erst wenn es anfängt einzuschlafen, soll es zum Operationssaal gefahren werden. Wenn das Kind aus der Narkose aufwacht, bedarf es sehr der tröstenden und beruhigenden Gegenwart der Mutter. Es ist duselig, verwirrt und fühlt sich unbehaglich nach der Narkose und Operation und wird unruhig. Wenn ihr Blick den der Mutter trifft, verstehen sie, daß alles so ist, wie es sein soll, und sie haben dann ein Gefühl von Geborgenheit und Zutrauen, das ihnen nur Mutter oder Vater geben kann. Ebenso wichtig wie es ist, daß die Mutter bei ihrem Kind ist, wenn es aus der Narkose aufwacht, so wichtig ist es auch, daß sie bei ihm ist, wenn es zur Operation fortgebracht wird.

Die Kinder sollen von zu Hause einige Spielsachen oder etwas anderes mitbringen dürfen, die ihnen das Gefühl geben, immer noch persönlichen Kontakt mit dem Heim zu haben. Eine solche Sache ist sozusagen Symbol für das Heim. Eine Lieblingsspielsache, der Teddybär, das Auto, das Kissen, auf dem das Kind zu schlafen pflegt; den Tröster, an den sich das Kind zu Hause gewöhnt hat, muß es während des Krankenhausaufenthaltes behalten können.

Gegebenenfalls erfährt das Kind nicht nur durch die Trennung von Mutter und Heim eine Belastung, sondern auch durch die Krankheit, derentwegen es ins Krankenhaus gekommen ist. Jedoch gibt es ähnliche Reaktionen und Störungen im Benehmen auch bei Kindern, die nicht krank sind, sondern nur zur Beobachtung oder zum Ausführen irgendeiner Untersuchung aufgenommen sind. Andererseits sind ähnliche Störungen des Benehmens auch bei Kindern nachweisbar, die wegen einer körperlichen Krankheit zu Hause von der Mutter gepflegt werden.

In kleinen Krankenhäusern ist es gegebenenfalls leichter für das Personal, persönlichen Kontakt mit den Kindern zu bekommen, und eine individuelle Behandlung ist leichter durchzuführen. Das Ganze hängt von den Ärzten und dem Pflegepersonal ab, ihrem Verständnis für die Bedürfnisse des Kindes in dieser Hinsicht, ihrer Zeit und ihrem Interesse, diese Bedürfnisse zu berücksichtigen. In größeren Kinderkliniken, z. B. der neuen Klinik des Karolinska Sjukhuset mit seinen großen Aufnahmeziffern, wird die individuelle Pflege in hohem Grad dadurch erleichtert, daß gute Zusammenarbeit mit Kinderpsychiatern, Kinderpsychologen und den sogenannten Spieltanten herrscht. Das Personal sowie Medizinstudenten und Schwesternschülerinnen werden unterrichtet, wie sie mit Eltern und Kindern umgehen sollen. Die Schwestern müssen verstehen, daß sie die Mutter ersetzen sollen, und am besten ist es, daß es dieselbe Schwester und derselbe Arzt sind, die sich um ein gewisses Kind kümmern. Der Wechsel von Schwestern und Ärzten soll nach Möglichkeit vermieden werden, solange das Kind im Krankenhaus liegt.

Ehe das Kind fähig ist, selbst zu essen, soll es auf dem Schoß der Schwester gefüttert werden, genau so wie es die Mutter zu Hause tut. Weinende Kinder brauchen im Krankenhaus dieselbe Aufmerksamkeit wie zu Hause. Man soll immer versuchen, die Ursache des Weinens aufzuklären und wenn möglich, diese Ursache eliminieren.

Nun sind ja Ärzte und Schwestern in unseren mit Personal spärlich besetzten Krankenhäusern so sehr von ihrer Abteilungsarbeit in Anspruch genommen, daß sie oft, neben dem was mit der technischen Behandlung und täglichen Routinearbeit zusammenhängt, nicht viel Zeit übrig haben, die dem Kind gewidmet werden kann. Niemand vom Pflegepersonal kann ganz und gar die Eltern ersetzen, aber viele Kinder, die zu Hause gut erzogen worden sind, haben eine gute Sicherheit und ein großes Vertrauen mitbekommen und brauchen daher nur Freundlichkeit und rücksichtsvolles Verstehen von seiten des Personals, um sich in die Situation hinein zu finden. Die Ärzte und Schwestern, die das Beste der Kinder und deren seelisches Wohlergehen vor Augen haben, wählen intuitiv die Methoden der Untersuchung, Behandlung und Pflege, die am wenigsten schmerzhaft und schwierig sind und das Kind am wenigsten beunruhigen.

Nach den in unserem Land gemachten Erfahrungen zu urteilen, verglichen mit fremden Ländern, scheint es, als ob die schwedischen Kinder im allgemeinen besser mit der aufgezwungenen Pflegezeit im Krankenhaus fertig werden als es mancherorts der Fall im Ausland ist. Vielleicht beruht es darauf, daß die Menschen im allgemeinen die Pflege zu schätzen wissen, und daß die Eltern eine positive Einstellung zu Kinderkrankenhäusern haben, was auch die Kinder beeinflußt. Die Aufnahme in ein Kinderkrankenhaus ist für ein Kind oft etwas Spannendes, selten etwas Abschreckendes. Es ist recht selten, daß man größere Überredungskunst anwenden muß, um den Eltern klar zu machen, daß ein krankes Kind zur Pflege in ein Krankenhaus gelegt werden muß. Wir schwedischen Ärzte sind wohl der Meinung, daß in unserem Lande die Krankenhauspflege für Kinder in allzu großem Maße in Anspruch genommen wird, und daß die Aufnahme in allzu vielen Fällen mit anderen Gründen als dem Bedarf an Pflege und Behandlung für eine Krankheit motiviert wird, die an sich sehr gut hätte zu Hause behandelt werden können. Ausländische Kinderärzte, die unsere Kliniken besuchen, geben oft ihrer Verwunderung hierüber Ausdruck. Die Wohnungskrise, der Mangel an Arbeitskräften, die Berufstätigkiet der Mutter, das Vertrauen für mehr Hilfsmittel im Krankenhaus und die billigere Krankenhauspflege im Vergleich mit der bedeutend teuereren Privatpflege zu Hause, alle diese Faktoren tragen dazu bei, daß Kinder unnötigerweise in ein Krankenhaus gelegt werden, wo man ihnen doch statt dessen diese Belastung hätte ersparen können. Für den Kinderkrankenhausarzt, der die Verantwortung für die Pflege der aufgenommenen Kinder hat, abgesehen von den Motiven für die Aufnahme, gilt es zuzusehen, daß das Kind durch den Krankenhausaufenthalt keinen körperlichen oder seelischen Schaden erleidet.

Auch wenn die ungünstige Wirkung der Krankenhauspflege vielleicht übertrieben sein kann, so kommt sie doch nicht so selten vor. Es ist deshalb wichtig, daß alle möglichen Maßnahmen und Schritte getan werden, um eine zu große Belastung für ein empfindliches Kind zu vermeiden. Viele Ärzte und Schwestern der älteren Generation verstehen nicht ganz, daß es nötig sein soll, die bisherige Routine zu ändern, die sie für ausreichend und effektiv gehalten haben. Ich glaube indessen, daß alle bei näherer Überprüfung verstehen werden, wie wichtig es ist, diesen Problemen Aufmerksamkeit zu schenken. Ganz sicher wird dies der Fall sein, wenn sie das Gedankenexperiment machen, sich vorzustellen, daß es das eigene Kind ist. Es muß das Motto der Zukunft werden, die Pflege von Kindern im Krankenhaus mehr human zu machen und nach Möglichkeit die psychische Belastung, die immer mit dem Krankenhausaufenthalt eines Kindes verbunden ist, zu vermeiden oder jedenfalls zu mindern. Die ganze Atmosphäre der Kinderabteilung muß von Freund-

lichkeit, Wärme, Sympathie und Liebe zu Kindern erfüllt sein. Ärzte, Schwestern und Helferinnen müssen verstehen lernen, daß die seelische Gesundheit des Kindes und sein Frohsinn während des Krankenhausaufenthaltes im allgemeinen ebenso wichtig ist wie das körperliche Wohlbefinden und die hygienische Pflege.

Literatur.

Bakwin, H.: Hospital care of infants and children. J. Pediatr. **39**, 383 (1951). — Bowlby, J.: Maternal care and mental health. WHO monographs. Ser. 2. Genève. 1952. — Bowlby, J., and J. Robertson: Response of young children to separation from their mothers. Courrier **2**, 131 (1952). — Klackenberg, G.: Psykiska skador av sjukhus- och barnhemsvard. Sv. Läkartidn. **43**, 2810 (1946). — Kleinschmidt, H.: Erziehungsprobleme im Kinderspital. VI. Kongress International für Kinderheilkunde, S. 216. Zürich 1950. — Nordlund, E. B.: Erziehungsprobleme in einem Kinderkrankenhaus. Acta paediatr. (Stockh.) **41**, 192 (1953). — Roudinesco, J., et M. David: Peut-on atténuer les effets nocifs de la separation chez des enfants placés en institution? Courrier **2**, 255 (1952). — Selander, P.: Några hospitaliseringsproblem ur föräldrasynpunkt. Sv. Läkartidn. **51**, 2361 (1954). — Spence, J. C.: The care of children in hospital. Brit. Med. J. **1**, 125 (1947). — Söderling, B.: Kombinationen mor-småbarn på sjukhus. Nord. Med. **51**, 506 (1954).

Prof. Dr. A. Wallgren, Stockholm 60,
Karolinska Sjukhuset, Pediatriska Kliniken.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 426—434 (1955).

Aus der Kinderabteilung des Sydenham Krankenhauses, New York City
(Direktor: E. Schiff M. D.).

Künstliche Ernährung und Ekzemverhütung beim Säugling*.

Von

E. Schiff.

(Eingegangen am 1. September 1954.)

Schon seit Jahren habe ich den Eindruck, daß Ekzeme beim Säugling, vor allem die schweren Formen, viel seltener zu beobachten sind, als dies in früheren Zeiten der Fall war. Hinzu kommt, daß ich bei meinen langjährigen Studien über die künstliche Ernährung des Säuglings, die ich bereits 1920 begann, eine Beobachtung machen konnte, die mir bemerkenswert erscheint. Diese Beobachtung, die einen Nebenbefund darstellt, besteht darin, *daß ich in den letzten 20 Jahren bei den von mir künstlich ernährten Säuglingen niemals, auch nicht bei den allergisch belasteten, ein Ekzem auftreten sah.* Es liegt nahe, nach allem was bekannt ist, hierfür die Art der Ernährung verantwortlich zu machen. Schon längst wollte ich über diese Beobachtung berichten und es ist für mich eine besondere Freude, dies jetzt in dieser Festschrift tun zu dürfen. Ich zweifle nicht, daß diese Zeilen unseren verehrten Jubilar an vergangene Zeiten erinnern werden, an die glückliche Zeit der Jugend und an die glückliche Zusammenarbeit mit unserem unvergeßlichen Lehrer Ad. Czerny an der Berliner Kinderklinik.

Bekanntlich hatte Czerny mit seiner genialen Intuition bereits 1905 die Beziehungen erkannt, die zwischen Ernährung und dem Auftreten des Ekzems bestehen. Er machte vor allem die Überernährung beim konstitutionell hierzu veranlagten Kinde für das Manifestwerden des Ekzems verantwortlich. Aus dieser Lehre ergibt sich, daß Ekzeme beim Säugling um so seltener beobachtet werden dürften, je mehr sich in einer Population die richtigen Grundsätze der Säuglingsernährung durchsetzen.

Angeregt wurden meine Studien über die künstliche Ernährung in erster Linie durch den erheblichen Rückgang der Brusternährung in den Nachkriegsjahren und durch die bekannten Mängel, mit denen die künstliche Ernährung der Säuglinge behaftet war. Mein Bestreben war, gute Ernährungserfolge mit der größtmöglichen Sicherheit und mit den einfachsten Mitteln zu erzielen. Diese Versuche beschäftigten mich viele

* Herrn Professor H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstage gewidmet.

Jahre hindurch. Ich möchte aber auf die Frage der künstlichen Ernährung hier nicht eingehen, sondern nur kurz das Ernährungsschema angeben, das ich seit 1932 befolge.

Während des ersten Lebensmonates erhält das Kind vom zweiten Lebenstage an eine Milchverdünnung, die aus 400 g Milch, 200 g Wasser und 5% Rohrzucker besteht. Das Kind bekommt somit eine $^2/_3$-Milch mit Zucker. Die Mischung wird wie üblich auf 5 Flaschen verteilt und in 4stündlichen Intervallen dem Kinde gegeben. Von der zweiten Lebenswoche an erhält das Kind die Vitamine A, D, und C. Kommt es zu einem Abflachen der Gewichtskurve in der dritten Lebenswoche, so wird die Nahrung gesteigert. Das Kind bekommt dann 500 g Milch, 240 g Wasser und 5% Rohrzucker. In der Regel reicht diese Milchmischung bis zum Ende des zweiten Lebensmonats aus. Ist dies nicht der Fall, so vermehre ich nicht mehr die Milchmischung, sondern gebe dem Kind zweimal am Tage 1—2 Teelöffel Brei vor der Flasche.

Ist das Kind 2 Monate alt geworden, so erhält es nur 4 Mahlzeiten. An Stelle der 6 Uhr-Flasche am Nachmittag bekommt es jetzt einen Bananenbrei.

3 Eßlöffel Pablum oder Zwieback werden mit 2 Eßlöffel Wasser angerührt. Hinzu kommen 1 Teelöffel Zucker und 1 Teelöffel Butter und schließlich eine halbe geschlagene Banane.

Das Kind erhält also dreimal am Tag 180 g $^2/_3$ Milch mit 5% Zucker und als letzte Mahlzeit um 6 Uhr nachmittags den Bananenbrei. Oft lasse ich das Kind nach dem Brei 30—50 cm^3 Orangensaft trinken. Im Alter von $2\frac{1}{2}$ Monaten gebe ich dem Kinde vor der 2 Uhr-Flasche 1—2 Teelöffel Karottenbrei, um es an den neuen Geschmack zu gewöhnen.

Mit 3 Monaten bekommt das Kind Vollmilch mit 5% Zucker. 400—450 g Milch werden auf 2 Flaschen verteilt. Mittags wird dem Kinde eine Gemüsemahlzeit gegeben und abends der Bananenbrei.

Das Gemüse wird folgendermaßen zubereitet: Eine halbe Büchse Karottenbrei (etwa 35 g) wird mit einem Eßlöffel Kartoffelbrei vermischt und ein Teelöffel Butter hinzugefügt. Einige Tage später erhält das Kind dazu noch Leberbrei. Ich beginne mit einem Teelöffel und steigere bis zu 4—5 Teelöffel am Tage. Als Nachtisch lasse ich etwa 2 Eßlöffel Obstbrei geben. Pudding und ähnliche Dinge lehne ich als Nachtisch ab. Im Alter von $3\frac{1}{2}$ Monaten wird dann auf 3 Mahlzeiten übergegangen.

Die Ernährung gestaltet sich jetzt wie folgt:

7 Uhr: 2 Eßlöffel Pablum und 2 Eßlöffel Milch werden zu einem Brei angerührt. Dazu kommt das Gelbe eines weichgekochten Eies. Hinterher bekommt das Kind 200 g Vollmilch mit 5% Zucker.

12 Uhr: Gemüsemahlzeit mit Leber und Obst als Nachtisch. Schließlich 120 g Vollmilch mit 5% Zucker.

6 Uhr: Bananenbrei und nachher 120 g Vollmilch mit 5% Zucker.

Vom 4. Lebensmonat an erhält das Kind ein ganzes, weichgekochtes Ei täglich.

Bei dieser Ernährung bleibt dann das Kind etwa bis zum 14. Lebensmonat. Während dieser Zeit wird an der Nahrung im Prinzip weder qualitativ noch quantitativ etwas geändert. Ich überlasse es allerdings der Mutter, außer den Karotten dem Kinde auch ein anderes Gemüse zu geben.

Das ist die Ernährung, wie ich sie in New York gebrauche. Von 1932 bis 1938 ernährte ich die Säuglinge in Berlin in derselben Weise. Der Unterschied bestand nur darin, daß in Berlin die Milch mit Schleim verdünnt wurde, während in New York hierzu Wasser verwendet wird. Ich sah hiervon keine Nachteile. Ferner gaben wir in Berlin frische Milch,

während in New York evaporierte Milch in der Regel gebraucht wird. Gemüse- und Leberbrei wurden in Berlin täglich frisch zubereitet, in New York wird die Konserve verwendet. Schließlich wurde in Berlin der Bananenbrei mit Zwieback und einer Mehlschwitze zubereitet, während ich in New York, der hiesigen Gepflogenheit entsprechend, an Stelle des Zwiebacks Pablum verwende. Dies ist ein Produkt, das aus Weizen-, Hafer- und Maismehl besteht, und dem Weizenkeimlinge, Vitamine und Salze zugefügt sind (Mead Johnson Co). An Stelle der Mehlschwitze gebe ich hier einfach Butter zum Brei. Die meisten dieser Unterschiede entsprechen Konzessionen, die gemacht werden mußten, um den lokalen Verhältnissen etwas nachzukommen. Es ist nämlich oft nicht ganz einfach die Mütter zu einer Ernährung zu veranlassen, die von der ihnen wohlbekannten „Standardernährung" in vielen Punkten abweicht. Dazu kommt noch, daß eine Mutter oder eine Pflegerin in Amerika sich nur schwer damit einverstanden erklären wird, dem Kinde das Gemüse oder den Leberbrei täglich frisch zuzubereiten. Allerdings muß ich hierzu sagen, daß die Produkte, die die amerikanische Industrie zur Ernährung der Säuglinge auf den Markt bringt, von einer so hervorragenden Güte sind, daß es zumindest eine Zeitverschwendung wäre, wenn man darauf bestehen wollte, dem Kinde das Gemüse täglich frisch zuzubereiten. Die Kinder erhalten mit dieser Nahrung etwa 700 cal am Tage. Sie nehmen die Nahrung gut, gedeihen ausgezeichnet und setzen an Gewicht täglich ca. 30 g an. Sie entwickeln dabei eine Resistenz, die nichts zu wünschen übrig läßt. Abgesehen von leichten katarrh. Infekten überstehen die Kinder das erste Lebensjahr ohne Störungen. Ich möchte nur erwähnen, daß meine Berliner Praxis aus den wohlhabenden Kreisen sich rekrutierte und die Kinder von erfahrenen Säuglingsschwestern betreut wurden. Die New Yorker Praxis hingegen ist in jeder Hinsicht gemischt. Hier werden die Kinder, mit wenigen Ausnahmen, von jungen in der Säuglingspflege unerfahrenen Müttern besorgt. Trotz dieser und vieler anderer Verschiedenheiten, wie Klima, Wohnverhältnisse, Häufigkeit katarrh. Infekte, um nur einige zu nennen, sind meine Ernährungserfolge hier genau dieselben wie sie in Berlin waren. Wie bereits erwähnt, sah ich bei den so ernährten Kindern weder in Berlin noch in New York jemals ein Ekzem. Daß hier ein Zufall im Spiele sei, ist kaum anzunehmen. 20 Jahre sind eine viel zu lange Zeit, um die Möglichkeit eines Zufalles auch nur zu erwägen.

Bevor ich mich der Frage zuwende, welche Faktoren für das Ausbleiben des Ekzems in meinen Fällen in Frage kommen, dürfte es zum besseren Verständnis angebracht sein, zunächst die Anschauungen über die Ekzementstehung an dieser Stelle kurz zu besprechen.

Czerny machte für das Auftreten des Ekzems eine Konstitutionsanomalie verantwortlich, die er als exsudative Diathese bezeichnete. Wird nun ein exsudativ veranlagtes Kind vor allem mit Milch überfüttert,

so kann dies eine Ekzembereitschaft herbeiführen. Diese verrät sich klinisch dadurch, daß die Haut äußeren Reizen gegenüber empfindlicher wird. Das Ekzem selbst entsteht also bei dem Kinde mit Ekzembereitschaft durch äußere Reize, die die Haut treffen. Somit betrachtet CZERNY das Ekzem als ein Symptom der exsudativen Diathese.

Diese Betrachtungsweise ist heute vielfach verlassen. Vor allem unter dem Einfluß amerikanischer Ärzte wird jetzt die Allergie in den Mittelpunkt der Ekzemgenese gerückt. Nach dieser Lehre ist das Ekzem die Folge einer Antigen-Antikörperreaktion. Die spezifische Sensibilisierung erfolgt durch Allergene. Als solche spielen im ersten Lebensjahr in erster Linie gewisse Nahrungsstoffe eine führende Rolle (Trophallergie). Die wichtigsten Allergene hierbei sind die Kuhmilch, resp. das Lactalbumin, das Eiklar, die Zerealien (besonders Weizen) und die Citrusfrüchte. Allerdings können auch andere Nahrungsstoffe eine Sensibilisierung herbeiführen, wie Fisch, Rindfleisch usw. Werden nun solche Nahrungsstoffe dem Kinde mit der Nahrung zugeführt, oder gelangen die Nahrungsallergene via Placenta oder Muttermilch in den kindlichen Organismus, so kommt es zur Bildung spezifischer Antikörper. Wenn diese dann von gewissen Gewebszellen, z. B. von den Endothelien des subpapillären Plexus der Haut abgefangen werden, so wird diese durch die nun sessilen Antikörper sensibilisiert und die Haut wird zum Shockorgan. Wird dann erneut Antigen zugeführt, dann kommt es zur Antigen-Antikörperreaktion. Hierbei entsteht Histamin bzw. ein histaminartiger Körper — H-Substanz —, die durch Einwirkung auf den neuromuskulären Apparat des Shockorganes die allergische Reaktion auslöst. Ein Beweis für die allergische Natur des Ekzems wird darin erblickt, daß die Mehrzahl der Ekzemkinder mit Eiklar eine positive Hautprobe gibt, als ein Zeichen dafür, daß sie Eiklar gegenüber sensibilisiert sind, und ferner, daß die Überempfindlichkeit mittels der PKR auf die Haut nicht allergischer Kinder passiv übertragen werden kann. Oft ist mit derselben Technik auch eine Überempfindlichkeit gegen Kuhmilch, oder auch gegen andere Nahrungsallergene nachweisbar. Also ist auch nach der Allergielehre für die Ekzementstehung die Nahrung als die Causa peccans anzusprechen, nur daß hier die durch die Nahrung ausgelösten immunbiologischen Vorgänge für die Entstehung des Ekzems verantwortlich gemacht werden. Bekanntlich erkranken aber bei derselben Ernährung nicht alle, sondern nur gewisse Kinder an Ekzem. Auf Grund der Allergielehre des Ekzems muß somit angenommen werden, daß manche Kinder leicht, andere hingegen nur schwer zu sensibilisieren sind. MORO führt die leichte Sensibilisierbarkeit auf eine allergische Konstitution zurück und das biologische Korrelat dieser erblickt er in der Fähigkeit, auf Antigenzufuhr Reagine zu bilden. Die Anatomie der Haut macht es verständlich, daß bei der Trophallergie, wenn also die Antikörper auf dem Blutwege der Haut zugeführt werden,

nicht die Epidermis, sondern nur die tieferen Hautschichten sensibilisiert werden. Kommt es hierzu, so ist die Ekzembereitschaft gegeben. Sie ist somit die Folge eines spezifischen immunbiologischen Vorganges. Hingegen wird die ekzematöse Hautreaktion durch unspezifische äußere Reize, wie Reiben, Kratzen usf. ausgelöst. Reiben und Kratzen sind durch den Juckreiz veranlaßt. Letzten Endes ist der Juckreiz ein nervöses Symptom und spielt beim Ekzem sicher eine bedeutende Rolle[1]. Bemerkenswert ist, daß der Juckreiz schon vor dem Sichtbarwerden des Ekzems auftreten und nach dem Verschwinden des Ekzems eine Zeitlang noch beobachtet werden kann. Es ist erstaunlich, wie wenig Rücksicht auf das Nervensystem beim Ekzem genommen wird. Es ist sonst kaum zu verstehen, daß selbst in den modernen Lehrbüchern der Pädiatrie, wie auch in neuzeitlichen Veröffentlichungen, in der Ekzemtherapie noch immer das Festbinden der Hände und die Immobilisierung der Arme zur Verhinderung des Kratzens empfohlen wird. Dies in der Ära der psychosomatischen Medizin und in einer Zeit, in der die Rolle emotioneller Einflüsse für die Entstehung und den Verlauf gewisser Dermatosen erkannt ist.

Aus dieser Betrachtungsweise ergibt sich, daß, um ein Ekzem zu verhüten, dem Säugling, insbesondere wenn dieser allergisch belastet ist, keine Nahrungsstoffe gegeben werden dürfen, die als Allergene in Frage kommen. Und für die Therapie, daß alle Nahrungsstoffe, gegen die eine Überempfindlichkeit besteht, aus der Nahrung ausgeschaltet werden müssen (Elimination Diet).

Vorschläge, Nahrungsallergene zwecks Ekzemverhütung auszuschalten, sind verschiedentlich gemacht worden. In letzter Zeit schlug Glaser vor, allergisch belasteten Säuglingen, etwa bis zum neunten Lebensmonat keine Kuhmilch, Eier, Weizenmehl und Rindfleisch zu geben. Nach Glaser soll nämlich in den ersten 6 bis 9 Lebensmonaten eine immunologische Unreife bestehen, in dem Sinne, daß Nahrungsstoffe, die innerhalb dieser Zeit eine allergische Reaktion beim Kinde auslösen, nach dem 9. Lebensmonat gut vertragen werden. Ähnliche Beobachtungen liegen von verschiedenen Seiten vor, und auch ich sah dies in einem Falle von Kuhmilchallergie. Glaser ersetzt von Anfang an die Kuhmilch durch Sojamilch und fand bei diesem Vorgehen bei den potentiell allergischen (allergisch belasteten) Kindern seltener Ekzeme als bei den Kontrollkindern. Die Angst einer Sensibilisierung durch die Nahrung ist bei vielen Ärzten dermaßen vorherrschend, daß empfohlen wird, bei der Zufuhr einer jeden neuen Nahrung diese dem Kinde zunächst nur in minimalen Mengen zu geben und mit der größten Vorsicht zu steigern, bis es erwiesen ist, daß der neuen Nahrung gegenüber keine Allergie vorliegt. Ich möchte

[1] Wieweit für den Juckreiz zentrale, parasympathische Reizung mit vermehrter Bildung von Acetylcholin in Frage kommt, kann noch nicht beantwortet werden, da entsprechende Untersuchungen beim Ekzem des Säuglings nicht vorliegen.

hier nur kurz erwähnen, daß Douglass für die verschiedenen Allergien des Säuglings die frühzeitige Zufuhr komplexer Nahrung verantwortlich macht.

Wenn ich nun diesen „wissenschaftlich bestfundierten" Vorschlägen meine Beobachtungen an die Seite stelle, so ist die Diskrepanz eine gewaltige. Nahrungsstoffe, die als Allergene par excellence gelten, erhalten meine Kinder schon im frühen Säuglingsalter, ohne dabei ein Ekzem zu entwickeln. Von Anfang an gebe ich den Kindern Kuhmilch[1]. Ferner erhalten sie im Alter von 4—8 Wochen Zerealien, mit 3 Monaten Gelbei und vom 4. Lebensmonat an ein ganzes Ei. Die Nahrungsstoffe, die ich verwende, sind dieselben, wie sie bei der künstlichen Ernährung des Säuglings auch sonst gebraucht werden. Der Unterschied zwischen meiner Ernährungsweise und der hier sonst üblichen besteht lediglich darin, daß ich den Kindern viel weniger Milch gebe[2] und die gemischte Kost wesentlich früher einführe, als dies sonst üblich ist. Folgende Tabelle soll dies veranschaulichen. Die Angaben entnahm ich aus Mitchell-Nelsons Textbook of Pediatrics. Ähnlich sind auch die Angaben in der letzten Auflage der Kinderheilkunde von Holt und McIntosh.

Tabelle 1.

	Mitchell-Nelson	Schiff
Vollmilch	6—8 Mon.	3 Mon.
Milchmenge täglich vom 3. Monat an .	900 g $^2/_3$-Milch	450—480 g Vollmilch
Zerealien	3— 4 Mon.	1—2 Mon.
Gemüse	5— 6 Mon.	3 Mon.
Eigelb	4— 5 Mon.	3 Mon.
Ei (ganzes)	8—10 Mon.	$3\frac{1}{2}$—4 Mon.
Kartoffel	8—10 Mon.	3 Mon.
Butter	?	2 Mon.
Fleisch	8—12 Mon.	3 Mon.
Obst	4— 6 Mon.	2 Mon.

Wie kommt es nun, daß in meinen Fällen, im Gegensatz zu den Erwartungen, die sich aus der allergischen Betrachtungsweise des Ekzems ergeben, die frühzeitige Zufuhr von Nahrungsallergenen keine allergische

[1] Die Allergenität der Kuhmilch wird durch die Evaporierung erheblich herabgesetzt. Kuhmilchallergie ist somit bei Ernährung mit evaporierter Milch kaum zu erwarten. In Berlin ernährte ich, wie erwähnt, die Kinder mit frischer Milch.

[2] Die vielfach vertretene Ansicht, daß der Säugling zur Deckung seines Kalkbedarfes täglich etwa 1 l Milch zu erhalten habe, ist völlig unbegründet und widerspricht der klinischen Beobachtung. Nie sah ich, bei einer täglichen Zufuhr von 400 g Milch und Vitamin D, auch nur in leichtester Form, rachitische Veränderungen im Röntgenbild.

Reaktion zur Folge hat. Bekannt ist, daß die Sensibilisierung nicht eo ipso eine allergische Reaktion veranlassen muß. Ferner ist bekannt, daß die allergische Reaktion aus verschiedenen Gründen, die zum Teil bekannt, zum größten Teil aber noch unbekannt sind, ausbleiben kann. In meinen Fällen erhob sich die Frage, ob durch die Art der Ernährung die Sensibilisierung oder die Antigen-Antikörperreaktion unterdrückt wird. Ich habe vor Jahren Untersuchungen in dieser Richtung mit der Allergieabteilung meiner New Yorker Arbeitsstelle ausgeführt. Die Untersuchungen wurden an Kindern angestellt, die an einer Neurodermitis litten und bei welchen gewissen Nahrungsstoffen gegenüber positive Hautproben auszulösen waren. Die Versuche ergaben ein negatives Resultat. Trotz Schwinden der Hautsymptome bei ausschließlicher Ernährung mit Rohobst und Gemüse blieben die vorher positiven Hautproben unverändert weiter bestehen. Also wurde durch diese Ernährung weder die Sensibilisierung noch die Antigen-Antikörperreaktion verhindert. Ähnliches ist auch bei der Cortisonbehandlung des Ekzems zu sehen. Während der Zufuhr von Cortison verschwindet das Ekzem, nicht aber die vorher positiven Hautreaktionen. Es ist somit anzunehmen, daß das Ausbleiben des Ekzems in meinen Fällen nicht mit spezifischen, immunbiologischen Vorgängen zusammenhängt. Als eine weitere Möglichkeit könnte daran gedacht werden, daß durch die Art der Ernährung das Erfolgsorgan, in diesem Falle also die Haut, so beeinflußt wird, daß sie auf äußere Reize nicht mit Ekzem reagiert.

Die klinische Beobachtung zeigt, daß beim Ekzem des Säuglings die Haut, weit in das scheinbar gesunde Gebiet, wasserreicher ist als normal. Ferner, daß die Besserung des Ekzems mit der Mobilisierung dieses überschüssigen Wassers einsetzt. In der Tat fand Urbach in der ekzematösen wie auch in der klinisch normal erscheinenden Haut des Ekzemkranken Wasser und NaCl vermehrt. Man könnte daran denken, daß bei frühzeitiger Zufuhr einer gemischten, relativ kochsalz- und wasserarmen Nahrung die überschüssige Wasserretention in der Haut verhindert und sie dadurch äußeren Reizen gegenüber widerstandsfähiger wird. In diesem Falle dürfte die Ekzemverhütung nicht durch spezifische immunbiologische Vorgänge, sondern eher durch die Beeinflussung der chemischen Zusammensetzung der Haut erfolgen. Wir hätten es somit mit einem unspezifischen Vorgang zu tun und, daß Ekzeme unspezifisch beeinflußt werden können, ist bekannt. Interessant in diesem Zusammenhange ist der starke Rückgang der Ekzemfälle im ersten Weltkrieg und in den Nachkriegsjahren in der Zeit der Nahrungsmittelknappheit, und die erneute Zunahme der Ekzeme, als sich die Ernährungslage normalisierte

Die Ursolsensibilisierung (L. R. Mayer u. M. Sulzberger) ist eine Kontaktsensibilisierung, die von der hämatogenen der Trophallergie verschieden und mit dieser somit nicht zu vergleichen ist.

(Moro). Auch dürfte hier an die Skrophulose erinnert werden. In der Zeit, als ich in die Pädiatrie eintrat, war sie keine Seltenheit in den Kinderkliniken. Sie wurde dann im Laufe der Jahre immer seltener, bis schließlich kaum noch ein Fall zu beobachten war. Verschwunden sind die exsudativen Erscheinungen der Skrophulose, die Tuberkulose aber ist geblieben. Nur nebenbei sei erwähnt, daß dem plötzlichen Verschwinden des Ekzems bei schweren akuten Wasserverlusten ein anderer Mechanismus zugrunde liegen dürfte. Unsere Tierversuche sprechen dafür, daß bei den akuten Wasserverlusten eine temporäre Aufhebung der cellulären Reaktionsfähigkeit vorliegt, und daß diese für das Verschwinden des Ekzems verantwortlich zu machen ist. Wird die Exsiccose behoben und die zirkulierende Blutmenge normalisiert, so tritt das Ekzem wieder in Erscheinung.

Es ließe sich noch manches über das Ekzem sagen, weil viele Fragen noch unbeantwortet sind. Ich will aber auf diese hier nicht weiter eingehen, sondern, um Mißverständnissen vorzubeugen, nur das eine erwähnen, daß ich die allergische Theorie des Säuglingsekzems nicht ablehne. Sie hat schon manches für sich, sie ist aber, und das sei betont, mit vielen Schwächen behaftet, über die man nicht einfach hinweggehen darf. So ergeben sich z. B. schon Schwierigkeiten mit der spezifischen Allergiediagnose am Krankenbett, und die diagnostische Bedeutung der Hautproben wird heute von vielen, auf diesem Gebiete Erfahrenen abgelehnt. Dann werden meiner Erfahrung nach manche krankhaften Störungen als allergisch bedingt angesprochen, die mit einer Allergie sicher nichts zu tun haben. Ich bin auf Grund vieljähriger Erfahrung zu der Überzeugung gekommen, daß die Angst vor einer Sensibilisierung durch Nahrungsallergene stark übertrieben ist, und daß die Erfolge der spezifischen Ekzembehandlung, nach allem jedenfalls, was ich zu sehen bekam, keinesfalls überzeugend sind. Es liegt in der Natur der Sache, daß Theorien keine finalen, sondern stets unbeständige Strukturen sind. Was aber der Arzt bei kritischer Betrachtung und objektiver Einstellung selbst beobachtet, das sind Tatsachen, die beständig sind. So wage ich, auf Grund vieljähriger Beobachtungen und ohne irgendwelche Einschränkungen den Satz auszusprechen, daß *es möglich ist, beim Säugling auf dem Wege der Ernährung völlig unspezifisch Ekzeme zu verhüten, unabhängig davon, ob die Kinder allergisch belastet sind oder nicht.* Ob die Nahrung dies durch die Beeinflussung des Wasser- und Kochsalzgehaltes der Haut bewirkt, ist lediglich eine Vermutung, die richtig sein mag oder auch nicht. Wie dem auch sei, die klinische Beobachtung bleibt bestehen und bestätigt nur Folgerungen, die sich aus der Lehre Czernys zwanglos ergeben.

Literatur.

Bray, W.: Practitioner **145,** 249 (1940). — Blattner, R.: J. Pediatr. (Am.) **43,** 359 (1953). — Czerny-Keller: Des Kindes Ernährung. 1928. Verlag Deuticke. — Charoy, J., und Mitarbeiter: Semaine Hôp. **29,** 2639 (1953). — Douglass,

F. H.: Nw. Med. **52,** 832 (1953). — Fishel, E. F.: Bull. New York Acad. Med. **26,** 255 (1950). — Glaser, J.: Ann. Allergy **9,** 292 (1951); **9,** 620 (1953). — J. Amer. Med. Assoc. **153,** 620 (1953). — Lippard, V. M.: Amer. J. Dis. Childr. **57,** 524 (1939). — Leith, W.: J. Allergy **22,** 99 (1951). — Mitchell-Nelson: Textbook of Pediatrics. 5. Ed. Saunders. — Moro, E.: Ekzema infantum. Springer 1932. — Moore, J. H.: Lancet **1954,** 80. — Ross, J., and A. Brown: Canad. Med. Assoc. **58,** 486 (1948). — Rowe, A., and Rowe jun.: J. Pediatr. (Am.) **39,** 80 (1951). — Stollermann, G.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **76,** 261 (1951). — Sulzberger, M.: Jearbook Dermatol. **1952,** 112. — Urbach, F.: Arch. f. Dermat. **156,** 73 (1928).

Professor Dr. E. Schiff, 5 East 82nd Street, New York City.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 435—439 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik (Direktor: Prof. G. Fanconi).

Über die Behandlung des akuten Stadiums der Poliomyelitis im Kinderspital Zürich im Jahre 1954*.

Von

G. Fanconi, E. Rossi, E. Köng und J. Friderich.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 1. März 1955.)

Im Jahre 1954 wurden in der Schweiz nicht weniger als 1629, das sind 3,3 auf 10000 Einwohner, Poliomyelitisfälle gemeldet, wovon 304 im Kinderspital Zürich behandelt wurden. Die Häufigkeit der verschiedenen Verlaufsformen war nach der Zusammenstellung von Dr. Anderes folgende: Meningitische Formen 37,7%, spinal paralytische 43,6%, schwere spino bulbäre Formen 8,8%, isolierte Fascialisparesen 6,8%. Todesfälle 2,6%. In 49,3% der Fälle konnte anamnestisch ein biphasischer Verlauf festgehalten werden; dieser Wert ist etwas höher als die Werte (44,3%), die wir in 557 Fällen der Jahre 1936—1942 fanden. Demgegenüber stellte Rhodes in Toronto 1951—1953 nur in 17% von 625 Fällen den biphasischen Typus fest.

Die deutliche Senkung der Letalität, die in den Jahren 1936—1942 noch 8,2% betragen hatte, darf zur Hauptsache als das Resultat folgender Behandlungsmethoden der schweren Fälle betrachtet werden:

1. Der gezielten Therapie der Schluck- und Atemzentrumlähmungen einerseits und der Lähmung der Atemmuskulatur anderseits, wie sie in der schweren Epidemie 1952/53 von den Dänen ausgearbeitet worden ist.

2. Der prophylaktischen Anwendung der Antibiotica gegen bakterielle Komplikationen, kombiniert mit einer sorgfältigen Technik zur Freihaltung der Luftwege.

3. Der Einführung der Ganglioplegica bei den hyperpyretischen, encephalitischen Formen.

Jeder schwere Fall von Poliomyelitis wird in eine besondere Abteilung aufgenommen, wo alle nötigen Apparaturen und speziell geschultes Personal zur Verfügung stehen. Es ist falsch, wenn dieses Personal noch mit der Pflege leichterer Fälle belastet wird.

---

* Herrn Professor Dr. H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet.

1. Behandlung der bulbären Poliomyelitis.

a) Bei jedem Verdacht auf eine *Schluckstörung* wird der Patient peinlich überwacht, sofort in die Drainagelagerung gebracht (Senkung des Kopfes um 45° in Seitenlagerung) und nur mehr mit der Sonde ernährt. Die jederzeitige Bereitschaft zur Reinigung der Atemwege und zur Tracheotomie ist in der besonderen Abteilung selbstverständlich. Gerade bei Schluckparesen haben wir unerwartete, plötzliche Verschlimmerungen erlebt, so daß nur die Nottracheotomie die Patienten hatte retten können.

b) *Bei den bulbären Atemzentrumlähmungen* mit einer Anarchie der Atemregulation und der Unmöglichkeit des Patienten, die Atmung willkürlich zu regulieren, führen wir nach vorausgehender Intubation die Tracheotomie zur Einschaltung des Überdruckrespirators durch. Die Eiserne Lunge und die Panzerrespiratoren genügen nicht und bieten auch Schwierigkeiten wegen des Tracheostomas. Vermag der Patient, was häufig der Fall ist, seine Atemwege nicht mehr vom Sekret freizuhalten, ist ohnehin die Tracheotomie indiziert (nasse Fälle). Wir haben die Tracheotomie auch dann durchgeführt, wenn bei suffizienter Atmung eine schwere Schluckparese und damit die Gefahr der Speichelaspiration bestand.

2. Die spinal paralytische Poliomyelitis mit Beeinträchtigung der Atemmuskulatur.

Bei diesen Verlaufsformen haben wir in der Regel, solange die Atemwege freigehalten werden konnten (trockene Fälle), den Tankrespirator angewendet. Drohten die Fälle jedoch „feucht" zu werden, oder zeigten sich Symptome der bulbären Mitbeteiligung, zögerten wir nicht, die Tracheotomie zur Beatmung mit dem Überdruckrespirator durchzuführen.

Es stehen uns 5 Engströmapparate zur Verfügung, von deren Leistung wir voll befriedigt sind. Sie sind von der Schwester leicht zu bedienen und zu kontrollieren. Wir möchten hier nicht auf die Einzelheiten in ihrer Anwendung eingehen, sondern auf die Arbeiten von Neukirch u. Engström verweisen.

Wir haben 11 Patienten (alles nasse Formen) mittels dieser Methode behandelt, 3 davon sind gestorben, 2 am 19. Krankheitstag, 1 Patient nach wenigen Stunden. Bei allen wurden kurvenmäßig neben der Temperatur der Puls, der Blutdruck, die Sauerstoffsättigung und die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes aufgezeichnet. Bei den kleineren Patienten konnten die Blutuntersuchungen aus technischen Gründen nur unregelmäßig durchgeführt werden. Die Parallelität jedoch, zwischen dem Ansteigen der Kohlensäurespannung im Blut und der Blutdruckerhöhung, erschien uns ein genügender Hinweis, ob die Sauerstoffzufuhr

und das Minutenvolumen ausreichend waren. Mit dem im Apparat eingebauten Spirometer kann das Atem-Minutenvolumen laufend bestimmt werden.

Unser jüngster Respirator-Patient war 1½ Jahre alt, der älteste eine 26jährige Mutter, die am Termin ihrer 4. Schwangerschaft an Poliomyelitis erkrankte und durch Sectio von einem lebensfrischen Knaben entbunden wurde, der keinerlei Zeichen einer Poliomyelitis aufweist.

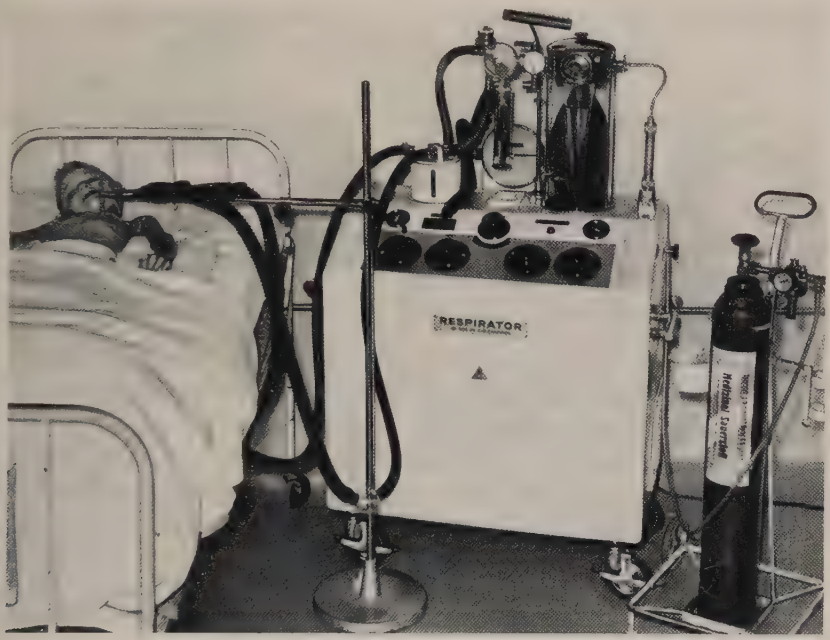


Abb. 1. Engström-Apparat in Funktion.

Es braucht eine große Geschicklichkeit, die Kanülen und die Hauptbronchien von den Ansammlungen des sehr oft zähen Sekretes freizuhalten, was öfter nur mit Hilfe des Bronchoskopes vom Spezialisten durchgeführt werden konnte. Trotz einer manuellen Hilfe bei der Atmung (assisted coughing) kam es sehr häufig zu Atelektasen, die sich auffallenderweise meist im rechten Oberlappen lokalisierten.

Die Entwöhnung vom Respirator, die so früh wie möglich versucht werden soll, ist ein heikles Problem. Unsere 1½jährige Patientin machte 1 Tag nachdem die Kanüle bei völliger Atemsuffizienz entfernt worden war, einen schweren Pseudocroup durch, so daß eine erneute Tracheotomie durchgeführt werden mußte. Bei geringstem Infekt, auch schon bei einer psychischen Aufregung, droht die Atmung wieder insuffizient zu werden. Um Druckerscheinungen zu verhüten, ist es wichtig, die

Manchette der Gummitrachealkanüle mehrmals am Tage zu entlasten. In der späteren Phase wechselten wir die Gummikanüle mit einer Silberkanüle mit Manchette aus. Den Zeitpunkt zur Entfernung der Kanüle haben wir in enger Zusammenarbeit mit dem Othologen bestimmt, in Abwägung des Reizzustandes der Schleimhäute, der Gefahr der Nekrose oder der Chondritis. Bei keinem unserer 8 überlebenden Fälle sind schwere lokale Komplikationen, z. B. Trachealulcus oder Trachealstenosen, vorgekommen.

3. Die schwere hyperpyretische Polioencephalitis.

Zeigten sich kombiniert mit hohem Fieber encephalitische Symptome, wie Trübung des Sensoriums, Delirien, starke Unruhe, verabreichten wir Ganglioplegica, d. h. eine Mischung von Largactyl, Dolosal, Phenergan und Aqua destillata zu gleichen Teilen in der Dosis von $^1/_{20}$— $^1/_{10}$ cm³/pro kg Körpergewicht/pro die, verteilt auf 3—4 Dosen tief intramuskulär oder intravenös mittels einer Dauertropfinfusion. Eine Senkung der Temperaturen bis auf 38° ist schon genügend. Es ist schwer zu beurteilen, inwieweit die Ganglioplegica geholfen haben, jedoch scheint uns ihre weitere Verwendung empfehlenswert.

4. Unsere allgemeinen therapeutischen Richtlinien für die paralytische Poliomyelitis.

Alle Poliomyelitis-Patienten werden vorerst in *absolute Ruhe* versetzt, da eine körperliche Aktivität vor allem im meningitischen Stadium sich als prognostisch ungünstig erwiesen hat. Die Verabreichung von Sedativa, wie Russel zur völligen Ruhigstellung empfiehlt, scheint uns unzweckmäßig. Die Unruhe und die Aufregung der Poliomyelitis-Patienten sind ja meist der Ausdruck einer bestehenden Hypoxämie, die nicht verschleiert oder noch vergrößert werden darf.

Eine richtige *Lagerung* des gelähmten Körpers, die alle 4 Std gewechselt wird (Rücken-, Bauch-, Seiten-, Halbseitenlage), kann die innerhalb weniger Tage sich einstellenden, prognostisch sehr ungünstigen Kontrakturen auf ein Minimum reduzieren. So lange die Muskeln noch schmerzhaft sind, wenden wir mehrmals täglich die feuchtwarmen Packungen nach Schwester Kenny an und lassen gleichzeitig von Therapeutinnen sorgsame, achsengerechte passive Bewegungen der Glieder ausführen. Erst in der Rekonvaleszenz wird der Patient zu aktiven Bewegungen aufgefordert, wobei jede Übermüdung streng vermieden werden muß.

Bei allen schweren Formen mit künstlicher Beatmung geben wir *Antibiotica*, indem wir aber in der frühen Phase alle intramuskulären Injektionen vermeiden, um nicht die Entstehungen von Lähmungen zu fördern; wir geben also zunächst Tetracycline oder Ilotycin. Die genaue

Kontrolle der Excrete und Sekrete auf eine resistente Staphylokokkenflora ist unerläßlich. Ein Wechsel der Antibiotica und ein rechtzeitiges Absetzen ist zu empfehlen.

Die *Blasenfunktion* ist sorgfältig zu kontrollieren. In der Regel genügte die subcutane Verabreichung von Doryl (½—1 Ampulle), um die Urinentleerung in Gang zu bringen, so daß die Einführung eines Dauerkatheters umgangen werden konnte.

Der *Herzbeteiligung* bei der Poliomyelitis widmeten wir besondere Beachtung. Das Auftreten der Zeichen von Rechtsüberbelastung ließ nach einem Hindernis in den Atemwegen fahnden oder sprach für eine ungenügende Ventilation. Regelmäßige elektrokardiographische Kontrollen gaben Einblick über das Auftreten des cor pulmonale, der anoxämischen Veränderungen und der Myokarditis. Die Medikation von Digitalispräparaten war oft von Nutzen.

Zur Hebung des Allgemeinbefindens haben bei den schweren Verlaufsformen wiederholte *Bluttransfusionen* günstig gewirkt. Einführen der Magensonde, des Darmrohres bei akut geblähtem Magen, Einläufe sowie Verabreichen von Prostigmin haben im gegebenen Falle ebenfalls günstig gewirkt.

Von großer Bedeutung ist neben der täglichen Pflege die *psychische Beeinflussung und Führung* der Patienten. Diese bedürfen, besonders solange die Atemstörungen anhalten, einer stetigen Aufmunterung, damit sie ihre Atmung auf die verschiedenen Apparate einstellen können.

Die Therapie des akuten Stadiums der Poliomyelitis, wie wir sie eben beschrieben haben, hat zu sehr positiven Resultaten geführt, die den großen Aufwand an Personal, Apparaten und Material rechtfertigen. Gegenwärtig sind allerdings, 4—6 Monate nach Beginn ihrer Erkrankung, noch 4 der 8 Patienten von der künstlichen Beatmung noch nicht völlig unabhängig geworden. Wir hoffen, daß doch noch der eine oder andere selbständig werden wird, denn 3 haben bereits mehrere Tage ohne Respirator atmen können, wenn auch mit einer sehr geringen Vitalkapazität. Der Vorwurf, daß man mit der intratrachealen Überdruckatmung nur ein nicht-lebenswertes Leben verlängert, trifft nicht zu, denn 4 unserer Patienten sind heute geheilt, was die Atemstörung anbetrifft, heimgekehrt. Außerdem sind wir recht froh, über Apparate und ein eingeschultes Personal zu verfügen, die uns erlauben, auch andere schwere, sonst letal verlaufende Krankheiten zu heilen, etwa Fälle von schwerem Tetanus (s. Rossi etc.) und hyperpyretischer Encephalitis usw.

Literatur.

Neukirch, F., u. C. G. Engström: Helvet. paediatr. Acta **5**, 381, 403 (1954).

Professor Dr. Fanconi, Zürich, Kinderspital, Steinwiesstraße 75.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 440—453 (1955).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin.

Pharmakologische Grundlagen der Therapie mit Kationen-Austauschern*.

Von

HANS HERKEN

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Januar 1955.)

Im Jahre 1949 erschien die erste klinische Arbeit von IRWIN, BERGER, ROSENBERG u. JACKENTHAL[13] über die erfolgreiche Verwendung von Kationenaustauschern bei Ödemkranken. Diese neue Behandlungsmethode wurde mit großem Interesse aufgenommen und in den folgenden Jahren in zahlreichen Arbeiten weiterentwickelt. Unter den Autoren, die das Gebiet sowohl theoretisch wie klinisch gefördert haben, sind besonders MC CHESNEY, DANOWSKI, ELKINTON, FLANAGAN, PETERS, MARTZ, NACHOD, TAINTER und ihre Mitarbeiter zu nennen[2].

2 wesentliche Fortschritte auf dem Gebiete der Naturwissenschaften haben die Einführung dieser Therapie begünstigt. Der erste wichtigste Schritt war die Herstellung ionenaustauschender Kunstharze durch ADAMS und HOLMS, die ein hohes Ionenbindungsvermögen bei außerordentlicher Stabilität und minimaler Löslichkeit aufwiesen. Diese Entdeckung ermöglichte es erst, an die Verwendung von Ionenaustauschern als Medikament zu denken. Zum zweiten war es die Methodik der Flammenphotometrie, die das klinisch vernachlässigte Gebiet des Mineralstoffwechsels durch bequeme Analyse der Kationen in außerordentlichem Maße belebte. Mit dieser Methode wurden neue Erkenntnisse gewonnen, die zu anderen theoretischen Deutungen des Entstehungsmechanismus von Ödemen geführt haben, in deren Mittelpunkt die pathologische Retention des Natrium-Ions steht.

Der erste Vorschlag, die Ionenaustauscher in der Therapie des Ödems zu verwenden, geht auf Tierversuche des Amerikaners DOCK[6] zurück. Es ist notwendig daran zu erinnern, daß alle bis dahin bekannten Pharmaka eine Regulation der gestörten Diurese ausschließlich durch Änderung der Nierenfunktion herbeizuführen suchten.

Natürlich wird die Hauptarbeit bei der Bewältigung des Natriumstoffwechsels von der Niere geleistet, doch wissen wir heute, daß die Niere bei Ödemkranken in schweren Fällen das gesamte filtrierte Natrium

* Herrn Prof. Dr. KLEINSCHMIDT zum 70. Geburtstag. Nach einem Vortrag in der Berliner Medizinischen Gesellschaft am 10. 11. 1954.

in den Tubuli wieder resorbieren kann, so daß nur wenige Milligramm Natrium im Harn erscheinen.

Nachdem neuere Untersuchungen über die Größe der zirkulierenden Wasser- und Salzmengen im Verdauungstrakt gezeigt hatten, daß die täglich einfließenden Natriummengen beträchtlich sind, war es verständlich, daß der Vorschlag von Dock bereitwillige Aufnahme fand. Wie wir später noch sehen werden, kann auch die Therapie mit Ionenaustauschern nicht auf die Mitarbeit der Niere verzichten, doch liegt das Schwergewicht der Regulation des gestörten Mineralstoffwechsels bei dieser Behandlung in der Verhinderung der Resorption der Natrium-Ionen aus dem Darm.

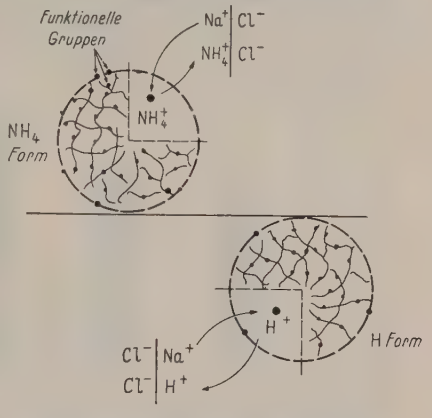


Abb. 1. Kationenaustausch der NH_4- bzw. H-Form eines Austauschers in einer NaCl-Lösung.

Die größte Arbeit leistet die Niere, durch die täglich 1500 Liter Blut strömen mit ca. 3000 g Natrium. Hiervon werden etwa 500 g filtriert und zum größten Teil wieder durch die Tubulus-Epithelien aufgenommen. In den Darm fließen über die Verdauungssekrete etwa 20—23 g Natrium. Das entspricht einer Menge von 50—57 g Kochsalz. Das mag im Verhältnis zur Nierenarbeit gering erscheinen. Es ist aber dabei zu bedenken, daß der gesamte Natriumbestand eines 60 kg schweren Menschen nur etwa 65 g beträgt. Theoretisch könnte demnach der Natriumvorrat des Körpers innerhalb von 3 Tagen eliminiert werden, wenn die Resorption der Natrium-Ionen aus den Verdauungssekreten durch das Darmepithel bei vollständig natriumfreier Kost verhindert wird.

Für die Behandlung von Ödemen werden heute ausschließlich hochpolymere stabile Kunstharze benutzt, deren funktionelle Gruppen aus Sulfo- oder Carboxylgruppen bestehen. Das Grundgerüst ist aus Polystyrolketten oder Polyacrylen zusammengesetzt, die durch Divinylbenzole untereinander vernetzt sind und dem Austauscher die nötige Festigkeit geben. Das Ausmaß der Vernetzung bestimmt auch die Größe der Poren. Die Toxicität der Grundsubstanz ist wegen ihrer Unresorbierbarkeit auch bei chronischer Anwendung praktisch ohne Bedeutung[7]. Je nach Beladung der funktionellen Gruppen werden H-Formen, Natrium- und Ammoniumformen usw. unterschieden[10].

Bringt man die Ammoniumform oder die H-Form eines Austauschers in eine Kochsalzlösung, so läßt sich der Austausch schematisch an Modellen in folgender Weise darstellen (Abb. 1).

Nach Erreichen eines Gleichgewichtes kommt die Reaktion unter den Bedingungen in vitro zum Stillstand. Aus Gründen der Elektroneutralität sind bei den Austauschern alle aktiven Stellen immer mit Kationen besetzt, die nicht ausgetauscht werden können, wenn nicht andere Kationen angeboten werden. So kann z. B. die H-Form keine Änderung der Wasserstoff-Ionenkonzentration von reinem Wasser herbeiführen, da dieses als einziges Kation nur H-Ionen enthält. Eine Kochsalzlösung wird aber durch die H-Form sofort stark angesäuert.

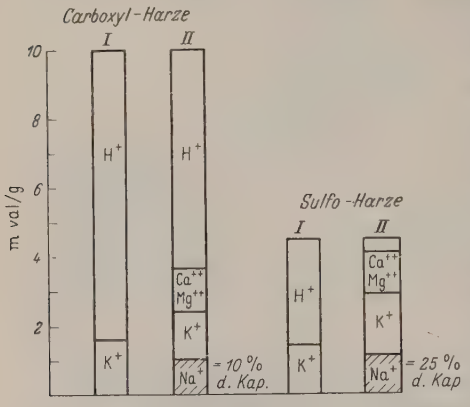


Abb. 2. Beladung von Carboxyl- und Sulfoharzen. I vor und II nach Passage des Magen-Darm-Traktes.

Für die Therapie ist die Kenntnis der Kapazität eines Austauschers besonders wichtig. Man versteht hierunter die Zahl der Milliäquivalente eines Ions, die von 1 g wasserfreier Substanz gebunden werden können. 1 mval bezeichnet das Äquivalentgewicht in mg, z. B. 1 mval Na = 23 mg Natrium, 1 mval Kalium = 39 mg Kalium.

Die Beurteilung der praktischen Brauchbarkeit eines Austauschers läßt sich durch Analyse der gebundenen Kationen genau prüfen. Es genügt dazu aber nicht allein die Kenntnis des Ionenbindungsvermögens unter den Bedingungen in vitro. In verschiedenen Arbeiten ist geäußert worden, daß die Carboxylharze auf Grund ihrer wesentlich größeren in vitro-Kapazität günstiger zu beurteilen seien als die Sulfoharze. Da diese Behauptung auch in der neueren Literatur wiederholt wird, möchte ich auf diese therapeutisch wichtige Frage kurz eingehen. Das Austauschvermögen der verschiedenen Harze läßt sich am besten aus Titrationskurven erkennen, die unter definierten Bedingungen bei verschiedenen p_H-Werten aufgenommen wurden. Diese Untersuchungen führten zu folgendem grundsätzlich wichtigen Resultat. Die stark sauren Gruppen der Sulfoharze tauschen die gebundenen Ionen schon bei saurer Reaktion quantitativ gegen andere Kationen aus. Die Carboxylharze dagegen sind schwache Säuren. Eine vollständige Abgabe der gebundenen Ionen ist hier erst bei stark alkalischer Reaktion (p_H 9—11) möglich, die aber gerade an den Stellen des Magen-Darm-Tractus nicht erreicht wird, in denen die Natriumkonzentration sehr hoch ist. In vergleichenden Untersuchungen haben meine Mitarbeiter KORANSKY u. WOLF[14] das Ionenbindungsvermögen von Sulfo- und Carboxylharzen nach Passage des Magen-Darm-Tractus geprüft (Abb. 2).

Die Abbildung zeigt, daß die Carboxylharze tatsächlich den größten Teil ihrer H-Ionen nicht abgeben können. Das Natriumbindungsvermögen ist bei beiden Harzen annähernd gleich. Es beträgt etwa 1 mval Natrium pro g Austauscher. Bei einer täglichen Dosis von 60 g würden unter diesen Bedingungen etwa 3—4 g Kochsalz eliminiert. Die Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit der Theorie, die sich aus den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Ionen-Austauscher ableitet. Sulfo- und Carboxylharze sind daher klinisch gleichwertig, d. h. man benötigt von beiden Austauscherformen gleiche Dosen zur Erzielung eines bestimmten Effektes. Das wird heute allgemein anerkannt.

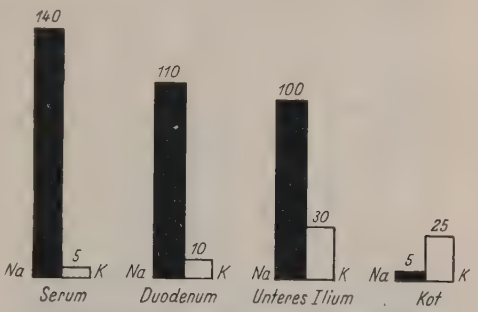


Abb. 3. Na- und K-Konzentration in verschiedenen Darmabschnitten. Angaben in mval/L.

Für die Praxis ist die Klärung der Frage von besonderem Wert, durch welche Maßnahmen die enterale Natriumbindung an den Austauscher gesteigert werden kann. Der oral verabreichte Austauscher verbleibt bis zu seiner Ausscheidung im Darm und setzt sich mit den dort vorhandenen Kationen ins Gleichgewicht. Daher ist eine genaue Kenntnis der Konzentrationsverhältnisse besonders von Natrium und Kalium in den einzelnen Darmabschnitten von entscheidendem Wert. Die Konzentration von Natrium und Kalium im Duodenum wird nur zum Teil durch den Natrium- und Kaliumgehalt der Kost bestimmt. Viel wichtiger ist die Zusammensetzung der Verdauungssekrete, die in beträchtlicher Menge in den Darm einfließen. Wie im Serum ist der Kaliumgehalt gering, so daß die Natriumkonzentration mit etwa 250 mg% in den oberen Darmabschnitten überwiegt. Das Konzentrationsverhältnis Natrium : Kalium beträgt hier in mval ausgedrückt etwa 10 : 1 und wird durch Choleretika noch mehr zu Gunsten des Natriums verschoben, da der Gallensaft ungefähr 30 mal mehr Natrium enthält als Kalium. Während der Passage des Darminhaltes zu den unteren Darmabschnitten setzt eine Resorption ein, die beide Kationen nicht gleichmäßig betrifft. Am Ende des Dickdarmes ist das Konzentrationsverhältnis beider Kationen mit 1 : 5 umgekehrt wie im Duodenum[11] (Abb. 3).

Diese erheblichen Konzentrationsunterschiede in den einzelnen Darmabschnitten sind natürlich für die Wirkung der Austauscher die auf der enteralen Natriumbindung an die funktionellen Gruppen beruht, von außerordentlicher Bedeutung. Der Austauscher besitzt kein spezifisches Bindungsvermögen für Na-Ionen. Der Konzentrationsänderung in den einzelnen Darmabschnitten entsprechend können erhebliche Mengen

Kalium-Ionen aufgenommen werden, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Dieser für den Organismus nachteilige Kaliumentzug kann durch geeignete Vorbeladung der Austauscher mit Kalium-Ionen, die zuerst von CRISMON[1] empfohlen wurde, weitgehend eingeschränkt werden. Die folgende Abbildung zeigt das Verhalten eines so präparierten Austauschers nach Passage der verschiedenen Darmabschnitte[9a, 11, 12] (Abb. 4).

Der Austauscher bindet im Duodenalsaft erhebliche Mengen Natrium, die auch nach Passage des gesamten Dünndarmes nicht wesentlich verringert sind. Die Natriumbeladung im Colon ist abhängig von der Verweildauer. Die gebundenen Natrium-Ionen können bei langsamer Passage durch das Colon wieder abgegeben werden, an deren Stelle vermehrt Kalium-Ionen aufgenommen werden[4]. Der Dickdarm ist also ebenso wie die Niere ein Natrium konservierendes Organ. Für die Therapie ist dieser Effekt natürlich unerwünscht. Es ist daher notwendig, den intensiv mit Natrium beladenen Austauscher möglichst schnell durch den Dickdarm hindurchzubringen. Dies läßt sich mit Hilfe von Abführmitteln leicht erreichen. Bei Einhaltung dieser Bedingungen haben die vorliegenden Erfahrungen eindeutig gezeigt, daß der konsequente Entzug von Natrium-Ionen zu einer Steigerung der Diurese und zur Ausschwemmung von Ödemen ganz verschiedener Genese führen kann. Es wurden kardiale, nephrotische, präeklamptische Ödeme und auch der Ascites bei der Lebercirrhose mit Erfolg behandelt[5,12].

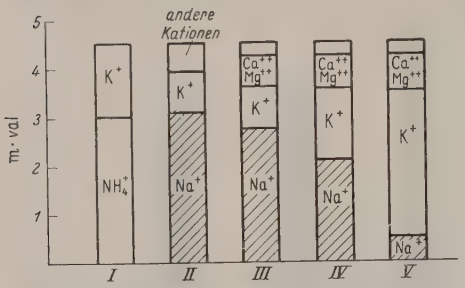


Abb. 4. Beladung eines Austauschers (Natrantit) Kapazität: 4,5 mval. I vor Passage des Darmtraktes; II im Duodenalsaft; III nach Passage des Dünndarmes (Ileocöcalfistel); IV nach schneller Passage des gesamten Verdauungstraktes (6—24 Std); V nach langsamer Passage des gesamten Verdauungstraktes (2—5 Tage).

Das wesentliche Merkmal aller Ödemerkrankungen ist die starke Neigung zur Retention von Natrium-Ionen, die nach den neueren Anschauungen durch vermehrte Rückresorption im tubulären Anteil der Niere unter dem Einfluß der Mineralocorticoide zustandekommen soll. Diese Retention des Natrium-Ions führt erst sekundär zu einer Wasserspeicherung und damit zu einer Ödembildung, um die Isotonie der Körperflüssigkeiten zu wahren. Das Ausmaß der Natriumretention läßt sich durch genaue Bilanzversuche feststellen. Bei hartnäckiger Ödembereitschaft ist dies nicht schwierig, besonders in solchen Fällen, in denen der Organismus auch bei kochsalzarmer Kost Natrium-Ionen retiniert. Meine Mitarbeiter WOLF u. KORANSKY[15] haben dies an dem Fall einer Lebercirrhose deutlich demonstrieren können (Abb. 5). In vielen anderen

Fällen ist dieses Verfahren umständlich, zumal die Ausscheidung von Natrium-Ionen im Harn erheblichen Schwankungen unterliegen kann, die durch intermediäre Stoffwechselprozesse verursacht werden können. H. Wilutzky[21] hat in unserem Institut versucht, die Retentionstendenz des Organismus mit Hilfe eines anderen Kations und zwar von Lithium darzustellen, das im menschlichen Körper nur in äußerst geringen Mengen vorhanden ist. Das Lithium-Ion läßt sich flammenphotometrisch sehr leicht analysieren, da sein Emmissionsspektrum deutliche Unterschiede gegenüber dem der Natrium- und Kalium-Ionen aufweist.

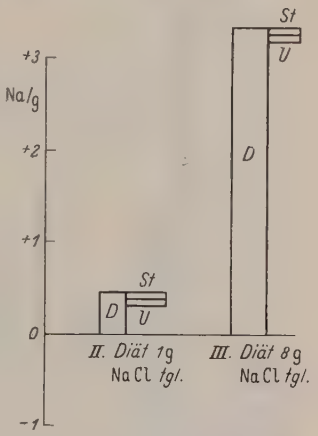


Abb. 5. Kochsalzretention bei Lebercirrhose. Bei einer Dosis von 8 g NaCl wurden in 24 Std nur 0,3 g im Harn und Stuhl ausgeschieden. Die pathologische Salzretention führte zu einer Gewichtsabnahme von etwa 1 kg.

Verabreicht man gesunden Personen eine Dosis von 500 mg Lithiumchlorid, das entspricht einer Menge von 82 mg Lithium, so wird dieses Kation in den folgenden 4 Tagen nahezu quantitativ ausgeschieden. Die Ausscheidung ist unabhängig von der Menge des ausgeschiedenen Wassers. Der Vergleich mit dem Verhalten des kranken Organismus zeigt deutlich die Unfähigkeit, das Lithium in der gleichen Zeit quantitativ zu eliminieren. Sowohl die Patienten mit Lebercirrhose und ebenso Kranke mit Herzfehlern, die keine oder nur sehr geringe Ödeme aufweisen, retinieren auch bei kochsalzarmer Diät einen großen Teil des verabreichten Lithiumsalzes (Abb. 6). Es ist hier nicht möglich, auf die Fragen einzugehen, die sich aus dem Verhalten des Lithium-Ions im Organismus und seinen Beziehungen zu den Kationen Natrium und Kalium ergeben. Die bisherigen Experimente sprechen jedoch sehr dafür, daß diese Versuchsanordnung ein Hilfsmittel zur Feststellung besonderer Störungen im Mineralstoffwechsel darstellt. Damit soll nicht zum Ausdruck gebracht werden, daß Natrium und Lithium physiologisch äquivalent sind. Natrium- und Lithium-Ionen sind für den Organismus nicht gleichwertig. Das ergibt sich aus der hohen Toxicität von Lithiumverbindungen bei chronischer Zufuhr und kochsalzarmer Diät. Aus diesem Grunde wurden Lithiumsalze als Kochsalzersatzmittel abgelehnt.

Für die Therapie mit Kationenaustauschern ist die Kenntnis noch anderer patho-physiologischer Befunde wesentlich. Neuere Untersuchungen auf diesem Gebiet haben ergeben, daß zwischen Körperwasser und Ascites ein umfangreicher Austausch stattfindet, der für einen therapeutischen Eingriff mit Kationenaustauschern außerordentlich günstig

ist. Der Ascites ist keineswegs als stehendes Gewässer anzusehen, wie die Tabelle 1 demonstriert.

Die Untersuchungen über die Größe des Wasserumsatzes zwischen Körperwasser und dem Asictes sind von PRENTICE, SIRI und JOINER[17]

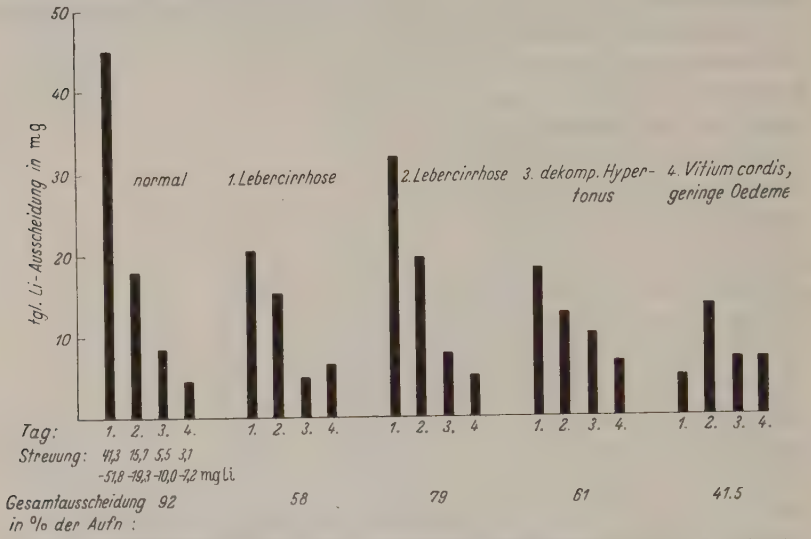


Abb. 6. Li-Ausscheidung im Harn bei 12 gesunden Versuchspersonen und 4 Patienten. 500 mg LiCl oral = 82 mg Li.

mit Hilfe von Tritium durchgeführt worden. Der Flüssigkeitsaustausch kann pro Stunde mehrere Liter betragen, die beträchtliche Mengen Natrium-Ionen enthalten. Je nach der Störung des Gleichgewichtes, das

Tabelle 1. *Zirkulation des Ascites.*

Alter	Krankheit	Gewicht kg	Gesamt-körper-wasser Liter	Ascites Liter	Wasser-austausch Körperwasser/ Ascites Liter/Stunde	Natrium-austausch g/Stunde
48	Lebercirrhose	65	35,8	5,3	2,5	7,5
51	„	71	50,6	6,6	2,6	7,8
60	„	64	40,0	14,8	7,5	22,5
70	Carcinom des Peritonaeums	43	23,6	4,8	2,9	8,7
65	„	85	48,2	8,0	4,3	12,9
39	Lebercirrhose	66	43,0	4,7	3,8	11,4

zwischen Zufluß und Abfluß besteht, wird Ascitesflüssigkeit retiniert oder ausgeschieden. Bei einem Patienten mit 6 bis 8 Litern Ascites kann demnach täglich eine Menge von etwa 50—100 Litern durch das Peritoneum fließen. Selbst bei verhältnismäßig kleinen Differenzen zwischen Einfluß

und Abfluß von etwa 50 cm³ pro Stunde könnte die Ascitesflüssigkeit um 1,2 Liter täglich ab- oder zunehmen. Noch vor wenigen Jahren hatte man keine rechte Vorstellung von der Größe dieses Wasseraustausches.

Das wichtigste Problem für die erfolgreiche Behandlung des Ascites mit Ionenaustauschern ist die Erzielung negativer Natriumbilanzen. Dies ist gerade bei der Lebercirrhose nicht einfach, weil es — wie schon gezeigt — Fälle gibt, die auch bei extrem kochsalzarmer Diät noch Natrium retinieren. Unter solchen Bedingungen drosselt die Niere die Natriumausscheidung bis auf wenige mg täglich, so daß praktisch das gesamte im Primärharn befindliche Natrium rückresorbiert wird. In manchen Arbeiten ist behauptet worden, daß die enterale Beladung der Ionenaustauscher durch den Kochsalzgehalt der Nahrung und der Ödeme bestimmt wird. Dies ist nicht richtig und auch nicht mit den physiologischen Verhältnissen in Einklang zu bringen. In den Darm fließen täglich etwa 8 Liter Verdauungssekret mit beträchtlichen Mengen an Elektrolyten, unter denen die Konzentration der Natrium-Ionen bei weitem an erster Stelle steht.

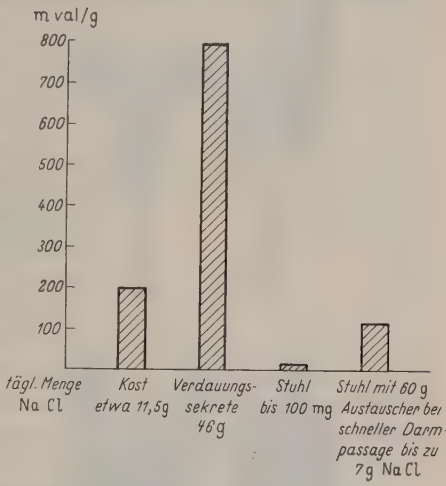


Abb. 7. Die Natriumionen im Verdauungstrakt.

Nur Speicheldrüse und saurer Magensaft bilden eine Ausnahme. Auch bei kochsalzreicher Ernährung sind die Natriummengen aus den Verdauungssekreten bei weitem höher als diejenigen aus der Kost. In der folgenden Abbildung sind zum Vergleich noch die Natriummengen dargestellt, die bei schneller Darmpassage an den Austauscher gebunden werden können (Abb. 7). Daraus ergibt sich ganz deutlich, daß bei kochsalzreicher Ernährung unter den günstigsten Bedingungen bei einer täglich verabreichten Menge von 60 g Kationenaustauscher keine negative Natriumbilanz erzielt werden kann. Der hohe Gehalt der Verdauungssekrete an Natrium macht andererseits wieder klar, daß auch bei kochsalzarmer Diät genügend Natrium-Ionen zur Beladung der Austauscher zur Verfügung stehen. Die gewöhnliche Austauscherdosis von 40—60 g täglich kann im Verdauungstrakt etwa 1,5 g Natrium binden. Daraus geht hervor, daß die Diät auf jeden Fall weniger Natrium enthalten muß, wenn dem Körper mit Hilfe der Austauscher bereits retiniertes Natrium entzogen werden soll. Wenn der Natriumgehalt der Kost weniger als 1 g

täglich beträgt, so kann der Austauscher zusätzlich Natrium-Ionen aus den Verdauungssekreten aufnehmen. Auf diese Weise entsteht eine negative Natriumbilanz und damit wird der Organismus zur Wasserabgabe gezwungen. Bei einer Patientin mit einer Lebercirrhose haben wir über lange Zeit sehr genaue Natrium- und Kaliumbilanzen durchgeführt, die deutlich die entwässernde Wirkung des enteralen Natriumentzuges demonstrieren. Die negative Natriumbilanz bestimmt die überschießende Wasserausscheidung und damit die Gewichtsabnahme der Patientin. Bei einer Gewichtsabnahme von 21,5 kg, die einem Wasserverlust von etwa 17—18 Litern entspricht, werden ungefähr 56 g Natrium eliminiert. Da 1 Liter Ödemflüssigkeit etwa 3 g Natrium enthält, ergibt sich eine gute Übereinstimmung mit der Theorie (Abb. 8). Die Abbildung zeigt, daß die Kaliumbilanz positiv bleibt, lediglich nach Novuritinjektionen wurde eine überschießende Kaliumausscheidung beobachtet.

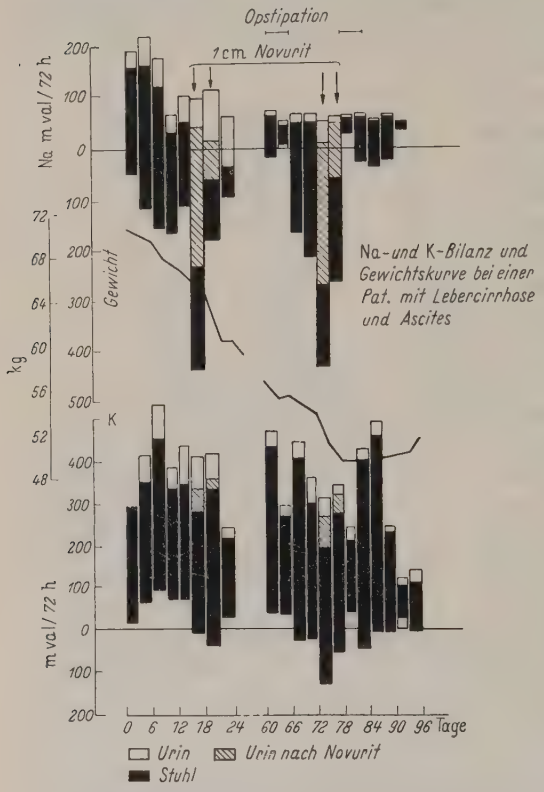


Abb. 8. Die Höhe der Säulen über der O-Linie ergibt die Größe der Zufuhr. Die Ausscheidung ist von der Höhe der Zufuhr nach unten aufgetragen.

Auch SPENCER[19] und seine Mitarbeiter haben mit Ionen-Austauschern bei natriumarmer Diät einwandfrei negative Natriumbilanzen erzielen können und auf diese Weise eine Ausschwemmung von Ödemen verschiedener Genese erzielt.

Welche weiteren Folgen kann nun die Therapie mit Ionen-Austauschern für den Organismus haben? Hierbei ist zunächst die Frage zu beantworten, ob Störungen des Mineralstoffwechsels möglich sind, die zu Schädigungen des Organismus führen können. Übereinstimmend wird von allen Autoren darüber berichtet, daß das Auftreten abnorm niedriger Natriumkonzentrationen im Blut auch bei langanhaltender Therapie

außerordentlich selten ist. Kaliummangelerscheinungen sind aber häufiger beschrieben worden. Daher sollen einige neuere Befunde über den Mineralstoffwechsel im menschlichen Organismus diskutiert werden, deren Kenntnis für die Therapie und für die Vermeidung von Nebenwirkungen notwendig ist. Ein Mensch von 60 kg verfügt über Natrium- und Kaliumbestände nach Abb. 9. Der Vergleich der Verteilung dieser Ionen in den Körperflüssigkeiten zeigt die Ähnlichkeit der Zusammensetzung zwischen Blutplasma und interstitieller Flüssigkeit und die großen Abweichungen gegenüber den intracellulären Verhältnissen (Abb. 10). Unter den Mineralien überwiegt das Natrium-Ion in der extracellulären Flüssigkeit. Mehr als die Hälfte des gesamten Natriumbestandes des Körpers — ungefähr 37 g — ist extracellulär untergebracht. Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen haben gezeigt, daß ein ständiger Austausch von Natrium- und Kalium-Ionen durch die Zellmembran erfolgt. Es handelt sich dabei nicht um einfache Diffusionsvorgänge, die nach Erreichen eines Gleichgewichtes zum Stillstand kommen. Die Aufrechterhaltung der Konzentrationsunterschiede der Ionen zwischen dem Zellinneren und dem extracellulären Raum ist nur unter ständigem Aufwand an Energie möglich, die im Stoffwechsel der Zelle gewonnen wird. Diese Energie ermöglicht es, entgegen den physikalischen Diffusionsgesetzen, Natrium-Ionen aus der Zelle herauszupumpen, für die Kalium-Ionen hereingenommen werden. Unter normalen Bedingungen besteht ein dynamisches Gleichgewicht, so daß die Ionenkonzentrationen innerhalb und außerhalb der Zellen konstant gehalten werden. Auch der Wasserbestand der Zelle scheint von der Intensität des Stoffwechsels abhängig zu sein. Die Schwellung der Mitochondrien, die morphologisch vielleicht dem Zustand der trüben Schwellung entspricht, soll nach Untersuchungen von RAAFLAUB[18] ihre Ursache in einem energetischen Tiefstand der Zelle haben. Jedenfalls hat der Autor seine Experimente mit Adenosintriphosphorsäure in dieser Weise gedeutet. Abgesehen von den sonstigen Folgen für den Organismus kann natürlich eine Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit beim Ödem auch die Sauerstoffversorgung der Zellen und damit den Energiegewinn beeinträchtigen. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß der Organismus unter solchen Bedingungen auch intracellulär Wasser anreichern kann, ähnlich wie es bei dem Myxödem der Fall ist. Aus dem Gehalt des extra-

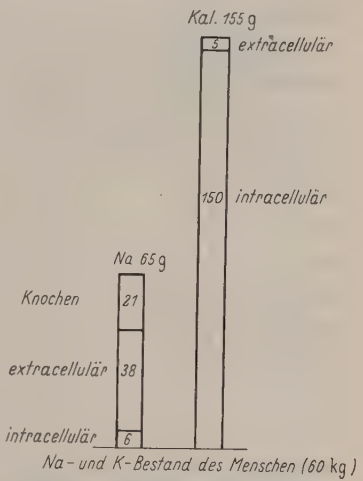


Abb. 9. Na- und K-Bestand des Menschen (60 kg). Nach WEISBERG[18].

cellulären Wassers an Natrium ergibt sich, daß mit 10 Litern Ödemflüssigkeit ungefähr 75 g Kochsalz retiniert werden. Unter diesen pathologischen Bedingungen wird der extracelluläre Natriumbestand nahezu verdoppelt. Dieses extracellulär retinierte Natrium ist bei leichteren Ödemfällen durch eine kochsalzarme Diät zu beseitigen. Bei schweren Fällen ist dies nicht möglich. Schon unter normalen Bedingungen verfügt der menschliche Organismus über einen wirksamen Schutz gegen den Verlust von Natrium-Ionen. Bei einer natriumfreien Kost wird die Ausscheidung der Natrium-Ionen auf minimale Werte reduziert. Beim Kalium ist dies nicht der Fall. Selbst bei einer kaliumfreien Ernährung können in den folgenden Tagen bis zu 2 g Kalium täglich ausgeschieden werden, so daß ein erhebliches Kaliumdefizit entstehen kann. In eingehenden Untersuchungen hat sich FOURMANN[8] mit diesem Problem des Kaliumstoffwechsels beschäftigt. Es wird heute angenommen, daß die Menge des austauschbaren Kaliums etwa 76 mval pro Liter Körperwasser beträgt. Mit Hilfe von kaliumfreien Ionenaustauschern gelang es FOURMANN, dem Organismus erhebliche Mengen Kalium zu entziehen. Hierbei war allerdings Voraussetzung, daß die Diät verhältnismäßig wenig Kalium enthielt und die Verabreichung des kaliumfreien Austauschers über längere Zeit durchgeführt wurde. Von seinen Versuchen sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der Tabelle 2 bemerkenswert. In dem ersten Fall konnten beträchtliche Mengen Kalium aus dem Organismus entfernt werden, ohne daß es zu einem Absinken der Kaliumwerte im Blut kam. Die klinischen Erscheinungen waren gering. In dem anderen Fall wurde eine erhebliche Minderung der Kaliumkonzentration des

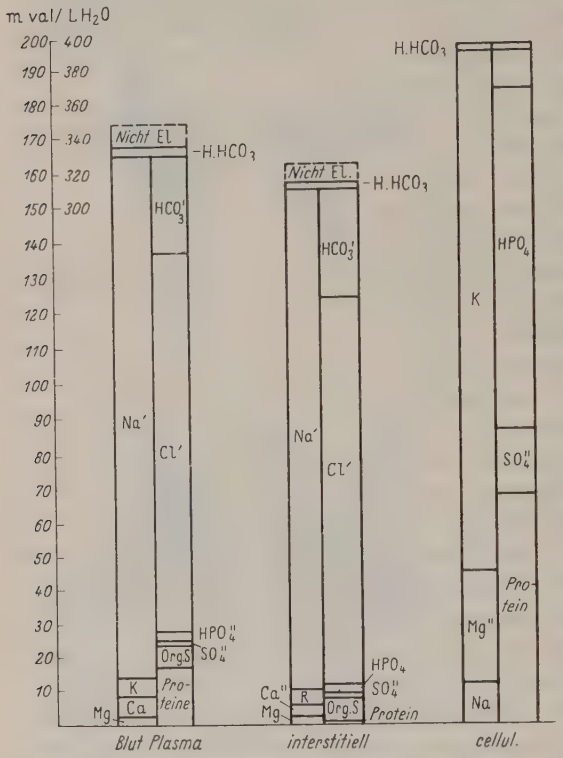


Abb. 10. Verteilung der Elektrolyte. Nach J. L. GAMBLE[9].)

Blutes erreicht. Auch hier liegt die entzogene Menge Kalium in der gleichen Größenordnung. Aus diesen Untersuchungen folgt, daß normale Kaliumwerte des Serums keine Aussage über den Zustand des Kaliumstoffwechsels gestatten. Beim Auftreten von Hypokaliämien besteht dagegen die unbedingte Verpflichtung, sorgfältige Kaliumbilanzen durchzuführen, um einen Einblick in das Ausmaß des Kaliumdefizites zu erhalten. Hypokaliämien scheinen stets Zeichen eines bereits vorhandenen

Tabelle 2. *Kaliumgehalt des Serums vor und nach Anwendung eines K^+-freien Kationenaustauschers. In der Diät 31— 38mval Kalium tägl.*

	mval i. Serum		Kaliumverlust am Ende des Versuchs
	Na	K	
Versuchsperson W			
2 Tage vor dem Versuch	147	3,7	
8 Tage: 60 g tägl., danach 4 Tage: 90 g tägl. NH^+_4-Form.			
6 Tage nach Beg. d. Versuchs	146	3,6	
11 Tage nach Beg. d. Versuchs	153	3,7	674 mval = 26,3 g = 28% d. austauschb. Körperkaliums (2380 mval)
Versuchsperson F (2)			
11 Tage vor dem Versuch	142	4,2	
4 Tage vor dem Versuch	142	3,8	
8 Tage: 60 g tägl., danach 8 Tage: 90 g tägl. NH^+_4-Form			
11 Tage nach Beg. d. Versuchs	155	2,9	
15 Tage nach Beg. d. Versuchs	132	2,8	839 mval = 32,7 g = 29% d. austauschb. Körperkaliums (2880 mval)

Kaliumdefizits zu sein. Das intracelluläre Kalium wandert zunächst in die Blutbahn ab. Die Kaliumwerte bleiben normal, solange die Zellen noch über ausreichende Reserven verfügen. Danowski und Mitarbeiter[3] berichten über Patienten mit Störungen des Kaliumstoffwechsels, die in 2 Tagen mehr als 11 g Kalium intracellulär aufnahmen. In unserem Institut hat W. Koransky bei Bilanzversuchen festgestellt, daß ein Patient mit einer Lebercirrhose in 31 Tagen bis zu 33 g Kalium retinierte. In solchen Fällen ist also die Therapie mit Ionen-Austauschern nicht für das Kaliumdefizit verantwortlich zu machen. Es handelt sich vielmehr um Folgeerscheinungen der eigentlichen Grundkrankheit. Die orale Zufuhr hoher Kaliumdosen kann bei solchen Patienten lebensrettend wirken. Erst in den letzten Jahren hat sich diese Erkenntnis mehr und mehr durchgesetzt.

Natürlich müssen auch die Wirkungen der Ionen berücksichtigt werden, die vom Austauscher abgegeben werden. Beim Austausch gegen Natrium gehen Ammonium- oder H-Ionen im Darm in Lösung, die nach Resorption zu einer Säuerung des Organismus führen. Der Organismus kann diese relative Acidose durch Inanspruchnahme der Alkalireserve

kompensieren. Der Mechanismus der Natriumchloridentfernung verläuft über eine Reihe von komplizierten Zwischenreaktionen, in die der Stoffwechsel der Leber und vor allem der Niere eingeschaltet ist. Als Folge der Ansäuerung steigt in den leichten Fällen zunächst auch die Natriumausscheidung im Urin an[11]. Im allgemeinen dauert aber die überschießende Natriumausscheidung nur wenige Tage. Dann eliminiert die Niere die überschüssigen Anionen als Ammoniumchlorid, sonst wird die Alkalireserve zu sehr in Anspruch genommen. Die Wirkung der Therapie auf den Kochsalzhaushalt kann daher nicht durch Chloridbestimmungen im Harn geprüft werden. Natürlich ist auch dies versucht worden.

Am Ende der Austauschertherapie wird stets wenig Natrium im Harn ausgeschieden bei einer starken Vermehrung der Ammonium-Ionen. Diese Ammoniumbildung erfolgt in der Niere. Die Erhaltung dieser Funktion ist für die Austauschertherapie sehr wesentlich. Bei Nieren insuffizienz kann die Alkalireserve sehr schnell auf gefährlich niedrige Werte absinken. Aus diesem Grunde ist von einer Durchführung der Austauschertherapie bei Nierenerkrankungen mit erhöhtem Rest-N abzuraten. In solchen Fällen führen aber auch die anderen Diuretika zu schweren Acidosen. Diese Beobachtungen lassen erkennen, daß die Niere eine zentrale Stellung bei der Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichtes einnimmt.

Bei dem Studium dieser Vorgänge sind in den letzten Jahren verschiedene Befunde erhoben worden, die für das Verständnis der eben erwähnten Stoffwechselleistung wichtig sind. Es handelt sich um Untersuchungen, die sich mit dem Kationenaustausch zwischen Primärharn und Tubulusepithel beschäftigen, denen eine entscheidende Rolle bei der Diurese zugesprochen wird[16]. Der normale Harn reagiert bekanntlich leicht sauer mit einem p_H von 6,0. Der im Glomerulus filtrierte Harn ist leicht alkalisch. Die eigentliche Säuerung erfolgt in den distalen Abschnitten der Nierentubuli, z. B. durch Umwandlung des sekundären Natriumphosphates in primäres Natriumphosphat. Dieser Vorgang erfordert einen Austausch von Natrium-Ionen gegen H-Ionen, der durch die Tubulusepithelien unter Mitwirkung der Carboanhydratase vollzogen wird. Dieses Ferment kommt in erheblichen Mengen in den Tubuluszellen vor. Die neuen Befunde erklären, warum jede Säuerung des Organismus zunächst zu einer vermehrten Natriumausscheidung und zur Steigerung der Wasser-Diurese führen muß. Die kompensatorische Ammoniumbildung, die weiteren Alkaliverlust verhüten soll, wird durch die Intensität und die Dauer der Säuerung gesteuert. Bei der Ammoniumbildung, die nach Versuchen an der Kaltblüterniere ebenfalls in den distalen Abschnitten der Tubuli erfolgt, handelt es sich nicht um eine Umkehr der Harnstoffsynthese, wie sie in der Leber abläuft. Der Stickstoff stammt sehr wahrscheinlich aus dem Glutamin und den Amino-

säuren, aus denen er durch oxydative Desaminierung freigesetzt wird. Die Hypothese über die Beteiligung der Carboanhydratase beim Ionen-Austausch zwischen Harn und Tubulusepithel, die inzwischen durch weitere Beobachtungen gestützt wurde, hat die primäre Rolle des Natrium-Ions bei der Ödemgenese bestätigt und zur Entdeckung von Carboanhydratasegiften geführt, deren diuretische Wirkung auf der vermehrten Ausscheidung von Natrium-Ionen beruht.

Abgesehen von ihrem therapeutischen Wert hat die Behandlung von Ödemkranken mit Kationenaustauschern verschiedene Probleme des Mineralstoffwechsels und der Nierenfunktion neu belebt. Die erhaltenen Resultate haben die bisher geltenden Vorstellungen über die Bewältigung des Natrium- und Wasserhaushaltes durch die Niere wesentlich erweitert und zu einer Koordinierung der auseinandergehenden Deutungen über die Wirkungsweise der verschiedenen Diuretika geführt. Die Beseitigung von Ödemen durch Entzug des Natriums auf dem Wege über den Darm ist natürlich ungefährlicher als die Elimination der Natrium-Ionen durch Störung der Resorptionsvorgänge in den Tubuli der Niere mit Hilfe quecksilberhaltiger Diuretika. Ein gewisser Nachteil der Behandlungsmethode besteht in der hohen Dosierung, die erst dann herabgesetzt werden kann, wenn es gelingt, Austauscher zu entwickeln, die unter physiologischen Bedingungen ein höheres Ionenbindungsvermögen besitzen.

Literatur.

[1] Crismon, I. M.: Federat. Proc. 8, 30 (1949). — [2] McChesney, E. W., T. S. Danowski, J. R., Elkinton, T. L. Flanagan, J. H. Peters, B. L. Martz, F. C. Nachod, M. L. Tainter a. o.: Ann. New York Acad. Sci. 1953, **57**, 61—324. — [3] Danowski a. o.: J. Clin Invest. **28**, 1 (1949). — [4] Dietrich, H., Herbert Herken u. M. Wolf: Klin. Wschr. **1953**, 178. — [5] Dietrich, H., Hans Herken u. M. Wolf: Ärztl. Wschr. **1952**, 549. — [6] Dock, W.: Trans. Assoc. amer. Physicians **59**, 282 (1946). — [7] Flanagan, T. L., M. F. Sax and A. E. Heming: J. Pharmacol. **103**, 215 (1951). — [8] Fourmann, O.: Clin. Sci. **13**, 93 (1954). — [9] Gamble, J. L.: Chem. Anatomy, Physiol. and Pathol. of extracellular fluid, Harvard University Press, Cambridge Mass. 1952. — [9a] Herken, H., u. Hempel: Unveröffentlichte Versuche. — [10] Herken, H., u. M. Wolf: Klin. Wschr. **1952**, 529. — [11] Herken, H.: Ärztl. Wschr. **1953**, 807. — [12] Dtsch. med. Wschr. **1953**, 8. — [13] Irwin, L., E. Y. Berger, B. Rosenberg and R. Jackenthal: J. klin. Invest. **28**, 1403 (1949). — [14] Koransky, W., u. M. Wolf: Unveröffentlichte Untersuchungen. — [15] Naunyn-Schmiedebergs Archiv. **224**, 232 (1955). — [16] Pitts, R. F.: Arch. intern. Med. **89**, 864 (1952). — [17] Prentice, Th., W. Siri and E. E. Joiner: Amer. J. Med. **1952**, 668. — [18] Raaflaub, J.: Helvet. physiol. Acta: **II**, 142 u. 157 (1953). — [19] Spencer, A. G., and H. G. L. Lloyd-Thomas: Brit. med. J. **1954**, 597. — [20] Weisberg, H. F.: Water, Electrolyte and Acid-Base Balance, Baltimore 1953. — [21] Wilutzky, H.: Unveröffentlichte Untersuchungen.

Professor Dr. H. Herken, Berlin-Dahlem, Pharmakologisches Institut, Thielallee 69—73.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 454—461 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. U. Köttgen).

Frühgeburt und Kernikterus*.

Von

U. Köttgen und E. Braun.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 18. Januar 1955.)

Die wachsenden Kenntnisse über die Erythroblastose und insbesondere die wesentliche Verbesserung ihrer Behandlungsmöglichkeiten brachten es mit sich, daß auch eine Begleiterscheinung, der Kernikterus, mit besonderem Interesse beobachtet und studiert wurde. Man vertrat dabei weitgehend die Auffassung, daß diese bedrohliche zentralnervöse Komplikation eine Eigenart gerade des durch Blutgruppenunverträglichkeit hervorgerufenen Icterus gravis darstelle. Nur sehr vereinzelt wurde in unserer Literatur über ihr Auftreten auch bei anderen Ikterusformen berichtet, so wies Glanzmann auf die Gallengangsatresie hin, gelegentlich fand sie sich bei septischem Ikterus des Neugeborenen und schließlich erwähnten sowohl Patzer wie Thomas sie bei Frühgeborenen. Diese letztgenannte Kombination, die sich in der angelsächsischen Literatur (Aidin u. Mitarbeiter, Arey and Dent, Black-Schaffer u. Mitarbeiter, Claireaux u. Mitarbeiter, Zuelzer and Mudgett) bereits häufiger geschildert findet, ist auch uns in den letzten 4 Jahren in zunehmendem Maße an insgesamt 31 Kindern aufgefallen. Es kommt dabei zu so kennzeichnenden und gleichartigen Erscheinungen, daß es mit Leichtigkeit gelingt, die zutreffende Diagnose bereits in vivo zu stellen.

Als Beispiel sei ein Krankenbericht vorangestellt:

Eva S. (Nr. 1952/54), normale Geburt mit 1300 g, wird sofort danach in die Klinik gebracht. Anfangs etwas dunkle Hautfarbe, nach Sauerstoffzufuhr rosig, Organe o. B., völlig lebensfrisch. Am zweiten Tage beginnender leichter Ikterus, der in der Folgezeit zunimmt, ohne jedoch, abgesehen von geringgradigem Spucken, von Störungen begleitet zu sein. Am fünften Tag wesentliche Zunahme des Ikterus Bilirubin im Serum direkt 0,67, indirekt 21,8 mg-%, Urin frei von Bilirubin). Keine Anämie (Hgb. 130%, Erythr. 5,4 Mill.), Coombs-Test negativ, Kind im Verhalten noch unauffällig. — Am Morgen des sechsten Tages deutliche Veränderung, Hautfarbe braungelb, dabei marmoriert, langsame athetoide Bewegungen, schlägt die Arme zusammen, streckt die Beine in die Luft, zeitweiliges allgemeines Zusammenzucken, Verdrehen der Augen. Kind ist matt, dabei aber von einer fast

* Herrn Professor Dr. Hans Kleinschmidt zum 70. Geburtstag verehrungsvoll gewidmet.

ständigen Unruhe geplagt, schläft nur für wenige Minuten. Muskulatur erscheint allgemein spastisch. Häufigeres Spucken. Dieser Zustand bleibt den Tag über bestehen. Am nächsten (7.) Tage erhebliche Verschlechterung, zunehmende Atemstörungen, Schnappatmung. Die quälende athetoide Bewegungsunruhe besteht fast unaufhörlich, Kind wird schreckhaft, reißt zeitweise die Augen weit auf, zuckt stärker. Zunehmende Cyanose, ernste Atemstörungen bei noch kräftiger Herzaktion. Nach einer Luminalette Beruhigung, äußerste Mattigkeit. Trotz Gaben von Lobelin bzw. Coramin Atmung zunehmend verschlechtert und schließlich aussetzend. Langsame Herzaktion erlischt erst fast eine Stunde später. Pathologisch-anatomische Diagnose (Pathologisches Institut der Universität Mainz, Obduzent Privat-Dozent Dr. Fassbender): Allg. Ikterus, Kernikterus des Gehirns, Ventrikelblutung, Aspiration in die Lungen, partielle Atelektasen, vicariierendes Randemphysem.

Dieser Verlauf mit der Entwicklung eines schweren Ikterus bei einem frühgeborenen Kind, bei dem es nach einer erscheinungsfreien Vorperiode etwa um den fünften bis sechsten Tag zum Auftreten schwerer zentralnervöser Störungen kommt, die schließlich vorwiegend durch Aussetzen der Atmung zum Tode führen, wiederholte sich auch bei den übrigen Kranken in ganz kennzeichnender Weise. Es schält sich damit bereits durch die klinische Beobachtung ein wohl abgegrenztes Krankheitsbild heraus, das im folgenden kurz beschrieben sei. In unserer Beobachtungsreihe handelt es sich stets um Frühgeborene, deren Gewicht zwischen 1080 und 2100 g, am häufigsten zwischen 1500 und 2000 g, lag. Es entspricht dies auch den bisherigen Literaturangaben, doch dürften gelegentlich, wenn auch wesentlich seltener, einmal ausgetragene Kinder betroffen werden, wie u. a. aus einer Beschreibung von Butler u. Spector zu entnehmen ist, die die gleiche Erkrankung bei einem ausgetragenen Mädchen (2900 g Geburtsgewicht) sahen. Der *Geburtsverlauf* unterschied sich aufs ganze gesehen nicht von dem anderer Kinder, so daß also von einer besonderen Häufung traumatischer Vorschäden nicht gesprochen werden konnte. Fast alle Kinder kamen am ersten oder zweiten Lebenstag in unsere Klinik, so daß regelmäßig eine Vorbeobachtung ihrers Verhaltens möglich war. Man konnte dabei keine eindeutigen Unterschiede gegenüber Altersgenossen feststellen. Selbstverständlich zeigten auch sie öfter, jedoch im allgemeinen nicht ernsthafte Atemstörungen, spuckten mehrfach oder wiesen andere Anpassungsstörungen an das extraunterine Dasein auf, boten dadurch aber keine auffälligen Besonderheiten. Der *Ikterus* trat bei ihnen *gegen Ende des zweiten bis zum dritten Tage* auf, niemals jedoch bereits wenige Stunden nach der Geburt wie bei der Erythroblastose. An den beiden folgenden Tagen nahm er regelmäßig an Stärke zu, ohne aber entscheidend über das Übliche herauszugehen. Im allgemeinen Verhalten wirkten die Kinder noch völlig lebensfrisch, so daß die ihnen drohende Gefahr nicht vorauszusagen war.

Überwiegend am fünften Tag (s. Abb. 1) machten sich dann in schneller Entwicklung die ersten krankhaften Erscheinungen bemerkbar. Die

Stärke der Gelbsucht schien schnell zuzunehmen, wobei sich ein auffälliger Farbwechsel zum grüngelben bis braungelben bemerkbar machte. Das Verschwinden der rötlichen Töne wies ebenso wie die in einzelnen Fällen deutliche fleckige *Marmorierung der Haut* auf eine Verschlechterung ihrer Durchblutung hin. Fast gleichzeitig fielen nun regelmäßig *Änderungen des Verhaltens* auf, wobei besonders eine zunehmende athetoide Bewegungsunruhe beängstigend wirkte. Arme und Beine wurden teils bizarr in die Luft gestreckt, teils langsam verkrampft an den Leib angezogen, gleichzeitig zeigten die Augen rollende Bewegungen und

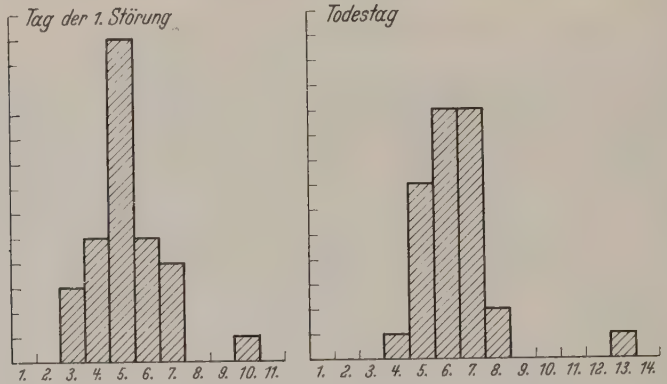


Abb. 1. Häufigkeitsverteilung des Beginns und tödlichen Endes der Erkrankung.

abnorme Schielstellungen, die Kinder waren schreckhaft, der *Tonus* der gesamten *Muskulatur* nahm deutlich zu, wobei es nicht selten zu ausgeprägten Opisthotonushaltungen kam. In die mehr langsamen athetotischen Bewegungen eingestreut kam es nicht selten zu kurzen Zuckungen teils einzelner Extremitäten teils zum Zusammenzucken des ganzen Körpers, während allgemeine klonische *Krampfanfälle* zumindest in diesem Stadium nicht auftraten. Diese immer stärker zunehmende Unruhe hatte etwas außerordentlich Quälendes für die Kinder, die sich in kurzen Zwischenpausen oder nach Verabreichung von Beruhigungsmitteln dementsprechend erschöpft erwiesen. Eine weitere Komplikation brachten zunehmendes *Erbrechen*, das mehrfach hämorrhagischen Charakter aufwies und schließlich die regelmäßigen Atemstörungen in Form starker Unregelmäßigkeit, Oberflächlichkeit oder apnoischer Zustände, die immer häufiger ein Eingreifen erforderten. Die *Haut* nahm hierunter nicht selten einen bläulichen Ton an. Eine *Milzschwellung* gehörte nicht zum Krankheitsbild, auch die *Leber* war nicht grob in Größe und Konsistenz verändert. Der ganze Zustand pflegte sich insgesamt etwa einhalb bis eineinhalb Tage hinzuziehen, bis dann schließlich ein endgültiges Versagen der Atmung dem Leben ein Ende setzte. Einige Stunden zuvor

stellten sich oft noch starke Störungen der Temperaturregulation mit Abweichungen nach oben wie unten ein.

Man wird sich natürlich fragen, ob diese Erkrankung stets zu einem tödlichen Ausgang führt. Es ist dies nicht mit völliger Sicherheit zu beantworten, weil der entscheidende Nachweis des Kernikterus nur auf dem Sektionstisch zu stellen ist. Wir zweifeln jedoch keinesfalls, daß auch leichtere Formen keine Seltenheit darstellen, sieht man doch alle genannten Veränderungen, wenn auch meist leichter und kürzer, gelegentlich wieder verschwinden. Im allgemeinen pflegen diese Kinder dann jedoch Zeichen einer cerebralen Schädigung, gelegentlich sogar eine ausgesprochene spastische Lähmung zurückzubehalten. Von Zahlenangaben sehen wir angesichts der Unmöglichkeit einer beweiskräftigen Diagnose ab.

Obwohl man aus der Hautfarbe gerade auch im Neugeborenenalter nicht einen sicheren Schluß auf Bestehen und Ausmaß einer *Bilirubin*vermehrung ziehen sollte, legte die Stärke der Gelbsucht doch schon das Vorliegen starker Steigerungen nahe. Dementsprechend lagen die bei 12 Kindern erhobenen Werte zwischen 15 und 31,9 mg-% (Methode nach Jendrassik).

Bemerkenswert und im Hinblick auf die später zu besprechenden Untersuchungen von Claireaux u. Mitarbeitern bedeutsam war die Tatsache, daß es sich regelmäßig fast ausschließlich um eine Vermehrung des indirekten Bilirubins handelte. In vereinzelten Fällen fand sich allerdings bei Zweitbestimmungen kurz vor oder nach dem Tode eine gewisse Vermehrung auch des direkten Bilirubins. Dementsprechend zeigte sich der Urin anfänglich frei von Bilirubin, um später nicht selten eine positive Reaktion aufzuweisen. Der Liquor erwies sich mehrmals stark xanthochrom, Bilirubinbestimmungen in 3 Fällen ergaben Werte zwischen 0,69 und 0,9 mg-%.

Bei *Blutuntersuchungen* lagen die Erythrocytenzahlen fast stets bei Beginn der Störungen noch über 4, mehrmals auch über 5 Millionen cm^3 (den Hämoglobinwerten kam angesichts des starken Ikterus nur eine geringere Bedeutung zu), so daß schon hieraus geschlossen werden konnte, daß einer abnormen Hämolyse keine entscheidende pathogenetische Beurteilung zukommen könne. Zur Abgrenzung gegenüber Erythroblastosen wurden häufig Blutgruppenbestimmungen bzw. der Coombstest vorgenommen, die keinen Hinweis auf Unverträglichkeit ergaben. Auch die regelmäßigen autoptischen Überprüfungen sprachen gegen diese.

Über die *Häufigkeit der Erkrankung* möchten wir noch kein bindendes Urteil abgeben. Die Tatsache, daß der Kernikterus bei Frühgeborenen bisher kaum beachtet wurde, lehrt, daß er bei Sektionen offenbar leicht übersehen wird, wenn man nicht ein besonderes Augenmerk auf ihn richtet. Wir selbst beobachteten 1954 17 Todesfälle an ihm bei einer Gesamtzahl von 149 Frühgeborenen, in den 3 vorausgegangenen Jahren

dagegen nur insgesamt 12 auf 410 Kinder. Die Zahl nahm sehr zu, nachdem wir die Erkrankung mit Sicherheit bereits bei Lebzeiten erkannten. Die Zahl der Fälle von Kernikterus auf Grund einer Erythroblastose stand demgemäß weit zurück. Aidin, Corner u. Tovey sahen sogar bei 144 Sektionen von Frühgeborenen 24 einschlägige Fälle (zusätzlich 1 bei ausgetragenem Neugeborenen).

Bezüglich der *Lokalisation der* autoptisch gefundenen *ikterischen Bezirke im Gehirn* wollen wir uns auf wenige Bemerkungen beschränken. Grundsätzlich ist zu sagen, daß örtliche Unterschiede gegenüber dem Kernikterus bei Erythroblastose nicht gefunden wurden. Man sieht dementsprechend die Verfärbungen vorwiegend in den großen Stammganglien wie Thalamus, Nucleus caudatus, im Mittelhirn aber auch Medulla oblongata und Rinde. Aidin u. Mitarbeiter weisen besonders auf die Lokalisation im Ammonshorn und Nucleus subthalamicus hin. Die Farbe schwankte von hellen zitronengelben bis zu kräftigen orangegelben Tönen.

Über die *Ätiologie der Erkrankung* wird man im Augenblick noch keine festen Aussagen machen können. Angesichts der Beziehungen zum Kernikterus infolge Erythroblatose und der Tatsache, daß für das Zustandekommen dieser, allerdings nicht sicher des Kernikterus, hämolysierende Vorgänge eine gewichtige Rolle spielen, wird man deren Bedeutung zu prüfen haben, zumal die Untersuchungen fast ausschließlich indirekt positive Bilirubinreaktionen im Blutserum ergaben. Wir glauben ihren Einfluß verneinen zu können, zeigten doch die Blutuntersuchungen fast stets keinen entscheidenden Abfall der Erythrocytenwerte. Mit der Tatsache, daß sich binnen 5 bis 6 Tagen bei den Kindern keine Anämie entwickelt, scheidet überhaupt auch die Erythroblastose als Ursache des Geschehens weitgehend aus. Zur weiteren Abgrenzung sei kurz noch einmal darauf verwiesen, daß die krankhaften Erscheinungen bei unseren Kranken sich eindeutig erst einige Tage später entwickelten, die Milzschwellung fehlt, Bilirubinausscheidung im Urin ebenfalls spät auftritt und schließlich keinerlei Zeichen einer Blutgruppenunverträglichkeit vorliegen. — Bei dem Aussehen der Kinder wird man nicht zweifeln können, daß der starken Bilirubinvermehrung im Serum eine bedeutsame Rolle zukommt. Es muß jedoch eindeutig gesagt werden, daß keinesfalls eine bestimmte Konzentrationsschwelle festzustellen ist, oberhalb derer regelmäßig cerebrale Erscheinungen aufträten, unterhalb derer die Kinder dagegen von solchen verschont blieben. Es müssen demgemäß zusätzlich fördernde Einflüsse vorhanden sein, von denen gleich zu sprechen ist. Zuvor sei die Frage der Ursache der ungewöhnlichen Bilirubinanhäufung angeschnitten. Wie beim gewöhnlichen Icterus neonatorum wird man auch und wohl erst recht bei Frühgeborenen nach Ablehnung einer starken Hämolyse in einer Leberinsuffizienz eine wichtige Ursache zu suchen haben. Diese ist nicht einer echten Lebererkrankung

wie später gleichzustellen, weshalb es auch nicht wie beim hepatocellulären Ikterus zur Vermehrung des direkt reagierenden Bilirubins im Serum und seiner Ausscheidung mit dem Urin kommt. Es besteht wahrscheinlich nur eine vorübergehende Unfähigkeit, das aus dem Stoffwechsel anfallende Bilirubin in ausreichendem Maße umzuwandeln und damit gallefähig zu machen. Erst unter der Auswirkung stärkerer Bildung von Gallethromben in der Leber, wie sie bei Sektionen oft gefunden werden (inspissated bile der angelsächsischen Autoren) steigt das direkte Bilirubin im Serum an und erscheint damit auch im Urin.

Bei der Suche nach den Gründen für die Entwicklung des Kernikterus kann an der Tatsache nicht vorbeigegangen werden, daß dieser anatomisch bisher nur bei jüngsten Säuglingen gefunden wurde, unbeschadet der klinischen Erfahrung, daß im Rahmen einer schweren, mit Gelbsucht verlaufenden Lebererkrankung auch später noch cerebrale Komplikationen auftreten können. Es muß also ein altersabhängiger Faktor den Übertritt des Bilirubins in die Ganglienzellen erleichtern. Wenn Küster u. Krings allein durch Bilirubininfusionen in die Carotis bei Kaninchen ebenfalls Gelbfärbungen der Hirnsubstanz erzielen konnten, so war dies nur mit sehr hohen Bilirubin-Konzentrationen möglich. Sie verweisen aber auch darauf, daß beim neugeborenen Kind nicht nur eine viel längere Durchströmungsdauer, sondern auch ein zusätzlicher Gefäßschaden vorliege. Daß Bilirubinkonzentrationen, wie sie beim Kranken gefunden werden, zusammen mit einem Zusatzschaden zu einer Durchtränkung des Gehirns führen können, wies Day an der Ratte nach, der nach Röntgenbestrahlung einer Hirnhemisphäre und anschließender Gallengangsunterbindung eine eindeutige Gelbfärbung der vorbestrahlten Seite beobachtete. Mit Recht betonte Patzer die gerade in der Neugeburtsperiode so veränderten Permeabilitätsverhältnisse. Diese gesteigerte Durchlässigkeit der Gefäße mit allgemeiner Ödembereitschaft ist nun in gleicher Weise für Kinder mit Erythroblastose wie Frühgeborenen kennzeichnend, wobei allerdings das Ausmaß und damit z. B. auch die Ödembildung bei den verschiedenen Kindern sehr unterschiedlich ausfällt. Daß diese geringere Dichtigkeit auch für die Blutliquor- und Bluthirnschranke gilt, lehren jede Liquoruntersuchung in diesen Tagen wie viele Experimente.

Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang neuere Feststellungen von Claireaux, Cole u. Lathe. Diese konnten mit Hilfe von Chromatographie, Absorptionsspektren und chemischer Untersuchung nachweisen, daß sowohl bei Erythroblastose wie bei Frühgeborenen der gleiche Stoff in den Ganglienzellen des Gehirns gespeichert wird und es sich bei diesem um Bilirubin, entsprechend dem indirekt reagierenden Stoff nach van den Bergh handelt. Sie widerlegen damit Vermutungen, daß überhaupt ein anderer Farbstoff sich im Gehirn niederschlage. Weiterhin konnten sie beobachten, daß im Gehirn ein Lipoid vorliegt,

das gerade zu diesem Bilirubin eine besondere Affinität besitzt, während der direkt reagierende Gallenfarbstoff von ihm nicht gebunden wurde. Sie erblicken in der Fähigkeit der Leber, normalerweise Bilirubin in diesen andersartigen Gallenfarbstoff umzuwandeln, eine wichtige Schutzfunktion für das Gehirn während der Neugeburtsperiode. Ihre Untersuchungen machen verständlich, warum es bei einem Obstruktionsikterus auch in dieser Zeit trotz hochgradiger Anhäufung von Gallenfarbstoffen im Blutserum im allgemeinen zu keinem Kernikterus kommt, während z. B. Gasser unter seinen Fällen von Innenkörper-Anämie der Frühgeborenen auch einmal einen Kernikterus beobachtete.

Man wird sich weiterhin zu fragen haben, ob noch andere begünstigende Faktoren aufzufinden sind. Es wäre zu denken an den Einfluß einer Anoxämie, die sowohl die Permeabilität steigern wie die Nervenzellen selbst schädigen könnte. Man wird bei Frühgeborenen mit ihren regelmäßig relativ niedrigen Sauerstoffkonzentrationen im Blut diese Tatsache nicht außer acht lassen, aber auch in ihrem Wert schwer bemessen können. Ein wesentlicher Einfluß der Anoxämie auf die Nervenzellen selbst erscheint uns allerdings bei Frühgeborenen mit ihrer relativen Unempfindlichkeit gegenüber anoxämischen Zuständen, von Ausnahmefällen abgesehen, nicht sehr wahrscheinlich. — Auch für die Bedeutung anderer, direkt an den Nervenzellen angreifender Schäden fand sich uns kein eindeutiger Hinweis. Man könnte z. B. an Hirnschäden durch vorausgegangene Blutungen oder sonstige Traumen denken. Wir fanden zwar bei unseren Kranken eine gewisse Blutungsneigung, die noch über das sonst bei Frühgeborenen beobachtete hinausging, doch schien sich uns diese erst mit dem Fortschreiten der Erkrankung, kenntlich beispielsweise an dem hämorrhagischen Erbrechen, zu entwickeln; ähnliches galt für die Lungenblutungen. Man wird deshalb etwa autoptisch nachgewiesenen intrakraniellen Blutungen, zumal sie bei Frühgeborenen an sich schon häufig gefunden werden, keine Beweiskraft bezüglich ihrer auslösenden Wirkung beimessen können.

Zur Behandlung lassen sich bisher noch keine Ratschläge erteilen. Nach Eintritt der neurologischen Erscheinungen, d. h. also auch nach Entwicklung der galligen Imbibition, dürfte eine Auswaschung des Farbstoffes nicht mehr möglich sein. Versuche mit hypertonen Traubenzuckerinfusionen, Bluttransfusionen sowie vereinzelte Austauschtransfusionen führten zu keiner nachhaltigen Besserung. Während nun bei der Erythroblastose ein Blutaustausch vorbeugend durchgeführt werden kann, ist dies bei Frühgeborenen nicht sinnvoll, da wir die Entwicklung eines Kernikterus nicht mit einiger Sicherheit vorauszusagen vermögen. Wir konnten auch keinen Schwellenwert für das Serumbilirubin feststellen, oberhalb dessen es mit größter Wahrscheinlichkeit zum Kernikterus kommen müßte. Man wird den Entschluß zu einem Blutaustausch auch

deshalb schwerer treffen, da dieser Eingriff bei kleinen Frühgeborenen mit ihrer starken allgemeinen Blutungsneigung nicht ungefährlich ist. Vorerst sind uns also therapeutisch die Hände gebunden.

Zusammenfassung.

Es wird über 31 frühgeborene Kinder berichtet, bei denen es zwischen dem fünften bis siebenten Tag im Rahmen eines schweren allgemeinen Ikterus zum Kernikterus kam, der den Tod der Kinder herbeiführte. In anderen Fällen kam es zu einer Rückbildung der neurologischen Erscheinungen, teilweise allerdings unter Zurückbleiben eines cerebralen Restschadens. Klinisches Bild und die vermeintlichen Ursachen der Erkrankung werden besprochen.

Nach Fertigstellung der Arbeit erschien eine Veröffentlichung von R. Schmöger über das gleiche Thema (Z. Kinderheilk. **75**, 571, 1954), auf die kurz verwiesen sei.

Literatur.

Aidin, R., B. Corner and G. Tovey: Lancet **1950**, 1153. — Arey, I., and I. Dent: Amer. Journ. of Clinical Pathol. **20**, 1016 (1950). — Black-Schaffer, B., S. Kambe, M. Furuta and W. Moloney: Amer. J. Dis. Childr. **87**, 737 (1954). — Butler, N., and W. Spector: Brit. Med. J. **1952**, 1168. — Claireux, A., P. Cole and G. Lathe: Lancet **1953**, 1226. — Gasser, C.: Helvet. paediatr. Acta **8**, 491 (1953). — Glanzmann, E.: Einführung in die Kinderheilkunde. Wien: Springer 1949. — Küster, F., u. H. Krings: Z. Kinderheilk. **67**, 503 (1949). — Patzer, H.: Die Pathogenese des Icterus gravis neonatorum. Leipzig: Thieme 1953. — Thomas, H.: Kinderärztetagung Leipzig 1953. Ki. Pra. Sonderheft. — Zuelzer, W., and R. Mudgett: Pediatrics **6**, 452 (1950).

Professor Dr. U. Köttgen, Universitäts-Kinderklinik, Mainz.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 462—475 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. Adam).

Vitamin A-Bilanzversuche bei Säuglingen*.

Von

A. Adam und H. Gutheil.

(Eingegangen am 26. Januar 1955.)

Die Frauenmilch stellt auf Grund ihrer qualitativen und quantitativen Zusammensetzung an Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten und Mineralstoffen die ideale Ernährung für den menschlichen Säugling dar. Sie enthält alle für den Aufbau des Säuglings erforderlichen Nahrungsbestandteile in ebenso optimaler wie sparsamer Form und Menge. Die Kuhmilch dagegen entspricht mit ihrem höheren Eiweiß- und geringeren Zuckergehalt den Wachstumsbedingungen des Kalbes. Sie muß deshalb sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht gewissen Veränderungen unterworfen werden, wenn sie als Grundlage einer künstlichen Ernährung des Säuglings zur Verwendung kommt. Auf diesem Gebiet hat man in den letzten Jahren in der Entwicklung einer den Bedürfnissen des Säuglings entsprechenden künstlichen Nahrung große Fortschritte erzielt. Während man aber im wesentlichen bisher das Hauptaugenmerk auf die Korrelation zwischen den einzelnen Grundnährstoffen Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate gelegt hat, so gewinnt in neuer Zeit die Frage nach dem Vitamingehalt der Frauen- und Kuhmilch steigendes Interesse. Wenn man vergleichend den Gehalt der beiden Milcharten an den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K betrachtet, so stellt man fest, daß hier einige zum Teil bedeutende Unterschiede im Vorhandensein dieser lebensnotwendigen Wirkstoffe vorliegen. Es ist sicherlich kein Zufall, daß vor allem die Vitamine A und E stärker in der Frauenmilch vertreten sind. Nach Abderhalden (Tabelle 1) enthält die Kuhmilch in 100 cm^3 nur 0,06 mg Vitamin A, während sich in der Frauenmilch 0,20 mg/100 cm^3 finden, d. i. etwas mehr als das Dreifache. (Bei Umrechnung auf IE ergibt 0,6 γ β-Carotin = 1 IE Vitamin A; 1 IE = 0,3 γ Vitamin A.)

In der Kuhmilch ist die Vorstufe des Vitamin A, das β-Carotin, in einer Menge von 0,033 mg-%, in der Frauenmilch von 0,038 mg-% enthalten. Beim Vitamin E sind die Unterschiede noch größer. Hier enthält die Kuhmilch nur 0,060, die Frauenmilch durchschnittlich 0,940 mg-%, d. i. rund das Sechzehnfache. Beckmann hat sich in letzter Zeit mit dem unterschiedlichen Gehalt an Vitamin E in Frauen- und Kuhmilch beschäftigt und kommt bei seinen Untersuchungen besonders bei der

* Herrn Professor H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet.

Kuhmilch auf etwas höhere Werte, so daß das Verhältnis nur 1:4 beträgt. Es ist aber zu berücksichtigen, daß hier fast ausnahmslos Frühjahrs- und Sommermilch untersucht wurde, wobei der Vitamin E-Gehalt an sich höher liegt als in der anderen Jahreszeit. Bedenkt man weiter, daß bei künstlicher Ernährung der Säugling gewöhnlich eine $^2/_3$-Milch zugeführt bekommt, so wird das Verhältnis noch weiter zuungunsten der Kuhmilch verschoben. Das Vitamin D als drittes fettlösliches Vitamin ist sowohl in der Frauen- als auch in der Kuhmilch in so geringen Mengen vorhanden, daß es für die Prophylaxe der Rachitis nicht ausreicht. Auf erstmalige Anregung von Adam wurde hier Vitamin D der Kuhmilch zugesetzt. Bei dem Zusatzverfahren werden auf 1 Liter Milch 1000 IE Vitamin D_3 zugegeben. Klinische

Tabelle 1*. *Vitamingehalt in 100 cm³.*

	Kuhmilch	Frauenmilch
Vitamin A	0,060 mg	0,20 mg
β-Carotin	0,033 mg	0,038 mg
Vitamin D	1 γ	0,15 γ**
Vitamin E	0,060 mg	0,940 mg
Vitamin K	50 Dam E.	200 Dam E.

* Die Tabelle wurde auf die Darstellung der fettlöslichen Vitamine beschränkt.
** Nach Vogel-Knobloch: Vitamin D in 100 cm³ Frauen- und Kuhmilch 0,05 γ im Mittel.

Untersuchungen haben ergeben, daß Säuglinge, die mindestens 1 Monat lang eine solche D-vitaminierte Milch bekommen haben, fast ausnahmslos nicht an Rachitis erkrankten (Adam u. Krafczyk). Beim Vitamin K beträgt nach Abderhalden das Verhältnis Kuhmilch: Frauenmilch 1:4. In der Regel scheint hier der Bedarf infolge der bakteriellen Synthese des Vitamin im Darm, mit Ausnahme der Zeit, in der die Darmflora noch nicht entwickelt ist, und durch die Nahrungszufuhr gedeckt zu sein.

Man erkennt daraus, daß die Kuhmilch hinsichtlich ihrer Vitaminwertigkeit mit der Frauenmilch nicht konkurieren kann. Gerade im Säuglingsalter, in einer Entwicklungsperiode, in welcher das Kind den Aufbau seines sich rasch entwickelnden Organismus aus den Inhaltsstoffen der Milch bestreiten muß, kann der Ersatz der Muttermilch durch tierische Milch zu erheblichen Entwicklungshemmungen und -schädigungen führen. Wir wissen weiter, daß der junge wachsende Organismus durch Vitaminmangel besonders schwer geschädigt wird, wobei noch festzustellen ist, daß das Kind im Vergleich zum Erwachsenen einen besonders hohen Bedarf hat. Es ist deshalb daran festzuhalten, daß eine richtige Vitaminversorgung des Kindes bei jeder künstlichen Ernährung von entscheidender Bedeutung ist. Daraus ergibt sich von selbst das Problem einer zusätzlichen Vitaminierung der Kuhmilch, wenigstens soweit und solange diese die alleinige Nahrung für den Säugling darstellt. Wir wollen uns in dieser Arbeit zunächst mit dem Vitamin

A befassen und dabei die Frage nach der Notwendigkeit einer Vitaminierung der Kuhmilch zu beantworten versuchen.

Zunächst erhebt sich in diesem Zusammenhang die Frage nach dem *Vitamin A-Bedarf des Säuglings*. Während die in der Literatur angegebenen Werte für den Erwachsenen im allgemeinen Übereinstimmung zeigen, sind die Angaben über den Bedarf des Säuglings recht unterschiedlich.

Nach Neuweiler wird der Bedarf eines 3 Monate alten Kindes mit 600—900 IE täglich angegeben, der bei einer Frauenmilchernährung im Überschuß befriedigt werden würde. Nach Abderhalden u. Mouriquand beträgt der Vitaminbedarf im 1. Lebensjahr 2000 IE. Die vom National Research Council 1948 empfohlene tägliche Vitamin A-Menge für das 1. Lebensjahr (Zusammenstellung von Lang u. Ranke) beträgt 1500 IE. Nach anderen Autoren sind noch wesentlich größere Mengen erforderlich. So soll nach neuesten Untersuchungen von Waisman, Richmond u. Williams für das frühe Kindesalter die tägliche Zufuhrmenge 6000 IE betragen. Wenn diese Bedarfswerte u. E. vielleicht etwas zu hoch liegen — es würde demnach nicht einmal die Frauenmilch den Bedarf ausreichend decken —, erscheinen die Angaben von Nylund mit 19—38 IE pro Kilogramm Körpergewicht als zu niedrig.

Man geht sicherlich nicht fehl, wenn man den Tagesbedarf des Säuglings an Vitamin A mit 1000—2000 IE annimmt. Diese Mengen werden bei einer natürlichen Ernährung mit Frauenmilch ausreichend zugeführt. Anders ist es bei einer künstlichen Ernährung auf Kuhmilchbasis. Wir haben in eigenen Untersuchungen den Vitamin A-Gehalt der unserer Klinik angelieferten Molkereimilch bestimmt und kamen zu dem Ergebnis, daß in den Wintermonaten der Gehalt zwischen 600 und 750 IE/l, im Sommer bis zu 1500 IE/l beträgt. Diese Mengen liegen unter den von Abderhalden angegebenen, decken sich aber mit den Werten von Dornbusch und Willstaedt, die im Winter Werte zwischen 60 und 100 IE/100 cm^3, im Sommer zwischen 100 und 130 IE/100 cm^3 gefunden hatten. (Über Einzelheiten der Bestimmung wird im experimentellen Teil ausführlich berichtet). Die Untersuchung von 5 bekannten Trockenmilch-Nährpräparaten zeigte das überraschende Ergebnis, daß in keinem der untersuchten Milchpulvergemische Vitamin A nachgewiesen werden konnte. Wir stehen also der Tatsache gegenüber, daß der künstlich ernährte Säugling im Falle einer Ernährung auf Kuhmilchbasis nur wenig, in jedem Fall unter seiner Bedarfsgrenze liegende Vitamin A-Mengen, bei einer Ernährung mit Trockenmilch-Nährpräparaten überhaupt kein Vitamin A zugeführt bekommt.

Die *Bedarfsdeckung* kann beim Menschen aus tierischen Nahrungsmitteln oder Pflanzen direkt oder in Form eines seiner Provitamine erfolgen. Als solche gelten α-, β- und γ-Carotin, Kryptoxanthin, Myxoxanthin u. a., in erster Linie ist es das β-Carotin. Dieses wird in der Leber oder nach neueren Untersuchungen auch schon in der Darmschleimhaut (Wagner; Glover, Goodwin u. Morton) auf fermen-

tativem Wege in Vitamin A umgewandelt, kommt aber wegen seines geringen Nutzeffektes für den Erwachsenen nur in geringem Umfang zur Bedarfsdeckung in Frage (Wagner). Für die praktische Versorgung des Menschen bleibt also nur das Vitamin A übrig. Bei der Deckung seines Vitamin A-Bedarfs ist deswegen der Säugling, solange keine Beikost gegeben wird, ausschließlich auf die Milch angewiesen, in der ihm das fertige Vitamin in ausreichender Menge zugeführt werden muß. Aus der Tatsache, daß der Carotinspiegel im Blut beim Säugling um Null liegt, wird geschlossen, daß entweder die Zufuhrmenge Carotin zu niedrig oder die Resorption ungenügend ist. Der Carotinspiegel steigt erst an, wenn carotinhaltige Vegetabilien verfüttert werden (Zellweger u. Adolph). Das Vitamin A wird im Körper im reticulo-endothelialen System, in besonderem Maße in der Leber gespeichert. Das Neugeborene kommt mit nur geringen Vitamin A-Depots zur Welt, während der Fetus eine Vitamin A-reiche Leber hat (Neuweiler). Pro 100 g Leber fanden sich beim Säugling bis zu 4 Wochen 1700 IE, bei Kindern bis zu 3 Monaten 1400 IE, erst ab 9. Monat 7300 IE, wobei die Werte dann bis zum Erwachsenenalter stetig ansteigen (bis zu 10000—150000 IE), wie sich aus den Untersuchungen von Ellison u. Moore ergibt. Die Tatsache, daß das Kind mit einem, wenn auch nur geringen Vitamin A-Depot zur Welt kommt, und weiterhin die Zuführung relativ großer Mengen Vitamin A mit dem Colostrum während der ersten Lebenstage machen verständlich, warum es bei einsetzender künstlicher Ernährung mit ihrem geringen Vitamin A-Gehalt nicht unbedingt zu manifesten Erscheinungen einer A-Avitaminose kommt. Um so aufmerksamer wird man nach leichteren Störungen, nach einer Hypovitaminose suchen müssen. Während man sich beim Erwachsenen zur Feststellung eines Vitamin A-Mangels des Hemeralopie-Testes bedient, scheidet dieses Verfahren beim Säugling naturgemäß aus. Nach Brugsch eignet sich der zur biologischen Vitamin A-Bestimmung dienende „Kolpokeratose-Test" auch zum Nachweis eines latenten Vitamin A-Mangels bei weiblichen Säuglingen und in Form des „Rektokeratose-Testes" bei Knaben. Es hat sich gezeigt, daß leichte hypovitaminotische Zustände überaus häufig und sogar bei reiner Brustmilchernährung anzutreffen waren. Es ist bekannt, daß das Vitamin A in engster Beziehung zum gesamten ektodermalen Gewebe steht. Für den normalen Funktionszustand der Haut und Schleimhäute ist es unentbehrlich und wird in diesem Zusammenhang auch als Epithelschutzvitamin bezeichnet. Daß es bei einer durch Vitamin A-Mangel geschädigten Schleimhaut leichter zum Angehen einer Infektion kommen kann, ist ohne weiteres verständlich. Doch handelt es sich dabei nicht um eine „antiinfektiöse" Wirkung des Vitamins, weshalb dieser Ausdruck besser vermieden werden sollte. Es ist für den Pädiater eine bekannte Tatsache, daß bezüglich der Anfälligkeit zu

Infekten ein Unterschied zwischen einem Brustkind und einem künstlich ernährten Säugling besteht. Die vergleichende Beobachtung lehrt, daß die hohe Infektanfälligkeit des künstlich ernährten Säuglings nicht nur, wie man früher annahm, von der richtigen Korrelation der Grundnährstoffe abhängt, sondern auch von einer optimalen Vitaminversorgung. Das nicht richtig ernährte Flaschenkind erleidet oft einen banalen Infekt nach dem andern. Die auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen behauptete Erhöhung der Infektresistenz durch reichliche Vitamin A-Gaben konnte Rominger durch eigene alternierende Untersuchungen nicht bestätigen.

Von der *klinischen* Seite aus haben wir selbst etwa 5 Monate lang in Eins-Zwei-Versuchen bei etwa 100 Säuglingen unserer Klinik im Alter unter 6 Monaten festzustellen versucht, ob das Vitamin A imstande ist, einen Einfluß auf die Resistenz gegenüber Infekten der Haut und Schleimhäute, sowie auf die Gewichtszunahme, das Wachstum auszuüben. Wir konnten die Feststellung machen, daß Säuglinge, die eine mit Vitamin A angereicherte Nahrung erhalten hatten, die einen etwa der Frauenmilch entsprechenden Gehalt aufwies, sich gegenüber Infekten von seiten der Schleimhäute der Atemwege und des Darmkanals sowie bezüglich ihrer Gewichtszunahme anders verhielten als Säuglinge mit einer Vitamin A-armen bis -freien Ernährung. Wir fanden in der ersten Gruppe eine deutlich geringere Anfälligkeit gegenüber Infekten, die hier in 18%, in der zweiten Gruppe aber in 35% der Fälle zu beobachten war. Die tägliche Gewichtszunahme lag im Durchschnitt bei den mit reichlich Vitamin A ernährten Kindern um etwa 21% höher als in der anderen Gruppe. Bei Anlegen eines kritischen Maßstabes glauben wir die beiden Ergebnisse auf einen positiven Vitamin A-Effekt beziehen zu dürfen. Wie schon erwähnt, haben wir bei einer Vitaminierung der Kuhmilch *die* Menge Vitamin A als Zusatz gewählt, mit der die Kuhmilch in ihrem Gehalt der Frauenmilch angeglichen wird. Diese Zusatzmenge beträgt 4000 IE pro Liter[1].

Unsere *experimentellen Untersuchungen* beschäftigten sich mit der Frage, wie das zugesetzte Vitamin A vom Organismus des Säuglings verwertet wird. Wir führten Bilanzversuche durch, wobei wir die jeweilige Tageszufuhrmenge an Vitamin A mit der Ausscheidungsmenge im Stuhl in Verbindung setzten.

Versuchsanordnung und Technik.

Im einzelnen wurde dabei so vorgegangen, daß von den im Versuch stehenden Säuglingen im Alter von 2 Wochen bis zu 7 Monaten, die ausschließlich eine Ernährung auf Kuhmilchbasis erhielten, die Tagesausscheidungen an Stuhl quantitativ

[1] Zugesetzt wurde Vitamin A-Acetat in alkoholischer Lösung, das uns entgegenkommender Weise von den Firmen Deutsche Hoffmann-La Roche AG., Grenzach, und Bayer, Leverkusen, zur Verfügung gestellt wurde.

aufgefangen und gesammelt wurden. In einem aliquoten Teil der 24 Std-Menge wurde dann jeweils der Gehalt an Vitamin A bestimmt. Es ist noch zu erwähnen, daß wir in der ersten Zeit unserer Versuche auch den Sammelurin auf Vitamin A untersucht haben. Wir konnten dieses im Harn in meßbaren Mengen niemals nachweisen, was daraus verständlich ist, daß das Vitamin als Polyen unter normalen Umständen nicht harnfähig ist. Methodisch hielten wir uns an das Analysenverfahren von Moor (Vitaminabteilung Laboratorien Hoffmann-La Roche, Basel) zur Bestimmung des Vitamin A in Lebens- und Futtermitteln. Nach diesem Verfahren wird das Vitamin A aus der zu untersuchenden Substanz mittels Fettlösungsmitteln extrahiert und der Extrakt nach Zugabe eines Stabilisators (Hydrochinon) im Wasserbad bei 80°C in offener Kristallisierschale verseift. Anstatt den Umstand der Wasserlöslichkeit von Seifen zu deren Abtrennung zu benützen, werden diese trocken durch Absorptionsmittel (Aluminiumoxyd) abgetrennt. Aus dem pulverförmigen Adsorbat wird das Vitamin A quantitativ mit Äthyläther extrahiert, eingedampft und der Rückstand mit Chloroform aufgenommen. Die Messung der Blaufarbe nach Zugabe von Antimontrichlorid bei Filter 610 erfolgt innerhalb 5 sec (Reaktion nach Carr-Price). Vor dem eigentlichen Meßvorgang wird vorhandenes Carotin chromatographisch abgetrennt. Die Berechnung des Vitamin A-Gehaltes erfolgt aus dem abgelesenen Extinktionswert mit Hilfe einer vorher erstellten Eichkurve. Während wir am Anfang unserer Untersuchungen das Pulfrich-Photometer benützten, stand uns später das photoelektrische Colorimeter „Lumetron" (Photovolt Corporation, New York) zur Verfügung. Das beschriebene Analysenverfahren hat sich sowohl bei unseren Milch- als auch Stuhluntersuchungen gut bewährt. Wir haben es außerdem in etwas modifizierter Weise auch bei der Bestimmung des Vitamin A-Gehaltes im Blutserum angewendet. Diese Serumbestimmungen führten wir bei jedem im Versuch stehenden Kind sowohl in der Vor- als auch in der Belastungsperiode einmal durch. An Serum stand uns durchschnittlich nur eine Menge von 3 cm^3 zur Verfügung. Der eigentliche Meßvorgang erfolgte mit der Mikroeinrichtung des Pulfrich-Photometers. Wir dürfen das Ergebnis dieser Untersuchung hier vorausnehmen: Die gefundenen Werte bewegten sich zwischen 55 und 225 IE/100 cm^3 Serum. Augenfällige Unterschiede in den Werten, die bei Säuglingen mit geringer und gesteigerter Vitamin A-Zufuhr gefunden wurden, waren nicht festzustellen. Wir sind uns aber bewußt, daß die Bestimmung so kleiner Mengen Vitamin A auf colorimetrischem Wege immer mit einem Unsicherheitsfaktor belastet ist. Außerdem sind wir der Ansicht, daß aus der Kenntnis der Vitamin A-Werte im Serum keine entscheidenden Rückschlüsse auf die Verwertung des Vitamins oder die Vitaminversorgung des Organismus gezogen werden können, da die Höhe des Vitamin A-Serumspiegels von zu vielen Faktoren abhängig ist. In diesem Sinne haben wir diese Untersuchungen nur der Vollständigkeit halber durchgeführt.

Die eigentlichen *Bilanzversuche* gliedern sich in der Hauptsache in eine sogenannte Vorperiode (VP) von durchschnittlich 4 Tagen, in der die Kinder eine Ernährung mit der nicht-vitaminierten Milch erhielten. Dann wurde die für die Versuchskinder bestimmte Milch mit 4000 IE/l angereichert und innerhalb der nächsten 10 Tage (Belastungsperiode = BP) der Vitamin A-Gehalt im Stuhl bestimmt.

Vom klinischen Standpunkt haben wir die experimentell untersuchten, insgesamt 20 Fälle in 4 Hauptgruppen eingeteilt:

Die *Gruppe I* umfaßt 6 Fälle von Kindern, die keine Zeichen einer akuten oder chronischen Ernährungsstörung aufwiesen.

In der *Gruppe II* wurden 6 Kinder mit den Zeichen einer chronischen Ernährungsstörung (Dystrophie) untersucht.

Die *Gruppe III* umfaßt 3 Fälle mit reiner Frauenmilchernährung.

In der *Gruppe IV* wurden 4 Frühgeborene untersucht.

Schließlich haben wir noch ein etwa 2jähriges Kind mit einem schweren chronischen Infekt (Sepsis) in unsere Untersuchungen mit einbezogen (*Gruppe S*).

Besprechung der Untersuchungsergebnisse.

Die Berechnung der täglichen Vitamin A-Zufuhr ergibt sich aus den Werten, die wir bei unseren Bestimmungen des Gehaltes an Vitamin A in Frauen- und Kuhmilch festgestellt haben. Die gefundenen Mengen in der gewöhnlichen, nichtvitaminierten Kuhmilch sind deshalb so niedrig, weil unsere Untersuchungen in die Monate Oktober bis April fielen, in denen der Vitamin A-Gehalt der Milch bekanntermaßen am niedrigsten ist. In der vitaminierten Milch (4000 IE Zusatz pro Liter) waren von der zugesetzten Vitamin A-Menge durchschnittlich nur 70—80% nachzuweisen. Dieser Verlust ist dadurch zu erklären, daß es sich bei der verwendeten Milch um eine Sauer- bzw. Säuremilch handelte (Buttermilch — Milchsäuremilch), wobei der Vitamin A-Gehalt erfahrungsgemäß um 20—30% absinkt. Im einzelnen ergaben die wiederholt durchgeführten Bestimmungen in der nichtvitaminierten Kuhmilch Werte von 590—736 IE/l, in der vitaminierten Milch von 2420 bis 3600 IE/l. Die bei den einzelnen Fällen angegebenen Zufuhrwerte beziehen sich auf die Tagestrinkmenge einer $^2/_3$-Milch. In den zur Untersuchung gelangenden Frauenmilchproben aus einer Sammelstelle konnten in den Monaten Dezember und Januar durchschnittlich 1300 IE/l gefunden werden.

Die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Gruppen sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Gruppe I: In dieser Gruppe liegen die Ausscheidungswerte an Vitamin A in der Vorperiode bei einer Tageszufuhr von 165—295 IE im Durchschnitt unter 10% der Einfuhrmenge, in der Belastungsperiode mit 4000 IE/Zusatz pro Liter (Tageszufuhrmenge durchschnittlich 1200 IE) finden wir bei den Fällen 1—3 Ausscheidungsmengen von durchschnittlich 6,6%. Bei den Fällen 4—6 haben wir die Belastungsperiode über eine Zeit von 3—4 Wochen ausgedehnt, um vielleicht ein später erfolgendes Ansteigen der A-Ausscheidung beobachten zu können. Dabei ergab sich aber, daß auch bei einer täglichen Zufuhr von etwa 1500 IE über einen Zeitraum von 3—4 Wochen die prozentuale Vitamin A-Ausscheidung in keinem Fall anstieg. Im Fall 5 kam es in der VP zu keinerlei Ausscheidung von Vitamin A (7 Monate alter Säugling mit Hilusdrüsen-Tbc.). In der BP bei täglich 1600 IE-Zufuhr begann das Kind bis zu 10 IE täglich auszuscheiden. In den Fällen 5 und 6 haben wir nun nach der 4. bzw. 5. Woche den täglichen Vitamin A-Zusatz zur Milch auf 15000 IE/l (= 8000 IE Tageszufuhrmenge) gesteigert und dann die täglichen Ausscheidungen innerhalb von 18 Tagen bestimmt. In dieser Zeit stiegen die Vitamin A-Werte im Stuhl bis auf maximal 300—500 IE an. Auf die Zufuhrmenge

Tabelle 2.

Gruppe I:

Name Alter	Diagnose		Vitamin A- Zufuhr	Vitamin A- Ausfuhr	%
Fall 1 Roland K. 2 Wochen	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	VP	165—187 IE	0—39 IE	* 8
		BP	875 IE	9—72 IE	* 3
Fall 2 Helmut St. 3½ Monate	Spastische Bronchitis, Stridor congenitus	VP	235 IE	18—34 IE	* 10
		BP	933 IE	54—240 IE	* 14,9
Fall 3 Rupert Z. 3½ Monate	Spastische Bronchitis, Broncho-pneumonie	VP	229 IE	13—85 IE	* 17,5
		BP	1100 IE	4—50 IE	* 2,1
Fall 4 Peter N. 3 Monate	Broncho-pneumonie	VP	246 IE	10—33 IE	* 8
		BP 1.—6. Tg.	1316 IE	3—25 IE	* 1,1
		BP 4. Woche	1316 IE	0—7 IE	* unter 1
Fall 5 Walter H. 7 Monate	Hilusdrüsen, Tbc.	VP	295 IE	0	—
		BP I 1.—4. Woche	1600 IE	5—10 IE	* 0,5
		Versuch nach 4 Wochen für 1 Monat unterbrochen, dann Zufuhr erhöht:			
		BP II (Dauer 18 Tage)	8400 IE	46—376 IE	* 1,8
Fall 6 Johann Z. 7 Wochen	Otitis media	VP	190 IE	5— 8 IE	* 1,4
		BP I 1.—3. Wo.	1692 IE	6—43 IE	* 0,8
		BP II 4.—6. Wo.	8100 IE	80—515 IE	* 2,5

Gruppe II:

Fall 1 Bernd K. 4 Monate	Dystrophie, Broncho-pneumonie	VP	300 IE	19— 53 IE	* 14,6
		BP	960 IE	65—509 IE	* 28,5

* = Durchschnitt.

Tabelle 2. *Gruppe II (Fortsetzung).*

Name Alter	Diagnose		Vitamin A- Zufuhr	Vitamin A- Ausfuhr	%
Fall 2 Herbert P. 4½ Monate	Dystrophie, Lippenspalte	VP BP	245 IE 1082 IE	37—112 IE 50—247 IE	* 39 * 13,7
Fall 3 Berthold W. 3 Monate	Dystrophie, Rachitis	VP BP	200 IE 1030 IE	6—34 IE 0—37 IE	* 10 * 2,2
Fall 4 Josef B. 2 Monate	Dystrophie, leichte Rachitis	VP BP	177 IE 970 IE	13—39 IE 7—35 IE	* 12,5 * 1,8
Fall 5 Helmut H. 6 Monate	Hochfieberhafter Infekt, Hüftgelenksluxation, Dystrophie	VP BP	290 IE 1250 IE	96—107 IE 63—360 IE	* 39 * 15,6
Fall 6 Arnold D. 4 Monate	Dystrophie, Anämie (Mehlnährschaden)	VP BP	200 IE 1020 IE	100—289 IE 120—413 IE	* 83 * 26
Gruppe III:					
Fall 1 Harald F. 2 Monate	Pylorospasmus		500—800 IE	8—26 IE	* 1,9
Fall 2 Rainer G. 2½ Monate	Bronchopneumonie		617 IE	11—61 IE	* 5,2
Fall 3 Herbert H. 1 Monat	Zustand nach Dystrophie		343—407 IE	9—23 IE	* 4,1
Gruppe IV:					
Fall 1 Richard M. 2 Monate	Frühgeburt, Mens VIII	VP BP	287 IE 1125 IE	42—100 IE 120—383 IE	* 29,2 * 20,2
Fall 2 Sieglinde H. 2 Wochen	Frühgeburt. Lippenspalte	VP BP	150 IE 665 IE	86—107 IE 57—290 IE	* 71 * 20,6

* = Durchschnitt.

Tabelle 2. *Gruppe IV (Fortsetzung).*

Name Alter	Diagnose		Vitamin A- Zufuhr	Vitamin A- Ausfuhr	%
Fall 3 Ralph K. 2 Monate	Frühgeburt, Mens VII	VP	107 IE	3— 5 IE	* 3,7
		BP	972 IE	23—66 IE	* 4
Fall 4 Andreas B. 6 Wochen	Frühgeburt, Mens VIII	VP	107 IE	7— 73 IE	* 28
		BP	1000 IE	50—396 IE	* 21
Gruppe S:					
Axel S. 2 Jahre	Cerebrale Kinderlähmung, Sepsis	VP (6 Tage)	354 IE	0	—
		BP I (6 Tage)	2160 IE	0	—
		BP II (5 Tage)	8400 IE	0	—
		BP III (14 Tage)	2160 IE	0	—
		BP IV (14 Tage)	5350 IE	8—25 IE	* unter 1
		BP V (7 Tage)	10800 IE	*114	* 1

* = Durchschnitt.

berechnet betrug die prozentuale Ausscheidung aber auch in diesen beiden Fällen nur 2% der Zufuhr. Die Ausscheidungsmengen Vitamin A liegen bei den untersuchten 6 Fällen dieser Gruppe also durchschnittlich unter 10% der Einfuhr, selbst bei einer Erhöhung der Zufuhrmenge und Verlängerung der Belastungsperiode.

Gruppe II: Von den hier untersuchten 6 Säuglingen mit den klinischen Erscheinungen einer Dystrophie zeigen 4 Fälle eine durchschnittlich höhere Ausscheidung von Vitamin A als in Gruppe I, die in einem Fall bis zu 83% der Einfuhrmenge beträgt. Dabei liegen die absoluten Werte in der BP im ganzen gesehen etwas höher als in der VP, prozentual wird aber weniger ausgeschieden. Die Fälle 3 und 4 mit ihren niedrigen Ausscheidungswerten zeigen im klinischen Bild neben der Dystrophie die Zeichen einer rachitischen Stoffwechselstörung. Man ist geneigt anzunehmen, daß hier Verbindungen zwischen Vitamin A und D bestehen. Über die Art dieser Wechselbeziehungen ist allerdings nichts Sicheres auszusagen. Nach Anschauung von May-Mellanbys soll dem Vitamin A die Aufgabe zufallen, die Wirkung des Vitamin D in bezug auf die Apposition des Kalkes in optimaler Weise zu ermöglichen. In tierexperimentellen Untersuchungen hat man bei Vitamin A-Mangel außerdem frühzeitige Störungen des Knochenwachstums festgestellt, im Sinne eines Mißverhältnisses zwischen Osteoblasten und Osteoklasten.

Gruppe III: Frauenmilchernährung. Die hier untersuchten 3 Fälle zeigen hinsichtlich ihrer Vitamin A-Ausscheidung übereinstimmende Werte, die sich denen der Gruppe I ähnlich verhalten. Da die Untersuchungen, wie schon erwähnt, im Winter durchgeführt wurden, ist der niedrige Gehalt der Frauenmilch an Vitamin A und damit der täglichen Vitamin-Zufuhrmenge verständlich.

Gruppe IV: Die 4 untersuchten Frühgeborenen lassen mit Ausnahme des Falles 3 übereinstimmend hohe Ausscheidungswerte erkennen, wobei in einem Fall bis zu 71% der Zufuhrmenge wieder zur Ausscheidung gelangt.

Gruppe S: Hier wird sowohl in der VP als auch bei einer täglichen Zufuhr von 2160 IE Vitamin A über 3 Wochen kein Vitamin ausgeschieden. Erst bei einer Steigerung der Zufuhrmenge auf 4000—5000 IE pro Tag beginnt das Kind meßbare Mengen auszuscheiden, die aber sehr gering sind (bis zu 25 IE). Die tägliche Zufuhrmenge wurde schließlich auf 11000 IE erhöht. Erst jetzt erfolgt ein Ansteigen der Ausscheidungsmengen auf etwa 114 IE, was prozentual aber nur ungefähr 1% der Zufuhr ausmacht. Der Versuch mußte zu diesem Zeitpunkt wegen des schlechten Allgemeinzustandes abgebrochen werden.

Zusammenfassung der experimentellen Untersuchungsergebnisse.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß die Ausscheidung von Vitamin A bei Kindern ohne Zeichen einer Ernährungsstörung 10% der Einfuhr nicht übersteigt, auch dann nicht, wenn im Zusatzverfahren der Vitamin A-Gehalt der Kuhmilch dem der Frauenmilch angeglichen wird. Bei reiner Frauenmilchernährung liegen die Werte übereinstimmend ebenfalls unter 10% der Zufuhr. Bei Bestehen einer chronischen Ernährungsstörung im Sinne einer Dystrophie liegen sowohl die absoluten als auch die prozentualen Ausscheidungswerte bedeutend höher. Relativ viel scheiden auch frühgeborene Kinder aus. Kinder mit schweren chronischen Infekten beginnen erst bei einer bestimmten Dauer und Höhe der Vitamin A-Zufuhr dieses im Stuhl auszuscheiden.

Untersuchungen über die Ausscheidung von Vitamin A sind bei Kindern bisher von Catel durchgeführt worden. Dabei handelte es sich aber um Komplexbestimmungen (Vitamin A + Carotin), während unsere Untersuchungsergebnisse reine Vitamin A-Werte darstellen. Catel fand bei seinen Untersuchungen bei gesunden, künstlich ernährten und Brustkindern ebenfalls eine Ausscheidung von Vitamin A bis zu 10%. Geringe Mengen Vitamin A wurden auch im Harn festgestellt, ein Befund, den wir, wie schon erwähnt, nicht erheben konnten. Die Vitamin A-Ausscheidung bei Erwachsenen haben Wagner, Wendt und With eingehend studiert. Es geht aus all diesen Arbeiten hervor, daß der normale Organismus nach Auffüllen seiner Vitamin A-Depots im Überschuß zugeführtes Vitamin im Stuhl auszuscheiden beginnt. Eine fehlende Ausscheidung läßt demnach u. E. darauf schließen, daß der Körper noch nicht ausreichend mit Vitamin A gesättigt ist. Dies kann einerseits bedingt sein durch eine mangelhafte Zufuhr (Exokarenz), andererseits hat der Körper beispielsweise im Falle des Bestehens einer Infektion einen gesteigerten Vitamin A-Verbrauch (Endokarenz). Bei

der Dystrophie des Säuglings haben wir es im wesentlichen mit einer Verwertungsstörung zu tun, die darin besteht, daß das mit der Nahrung zugeführte Vitamin nicht voll zur Resorption kommt. Die hohen Ausscheidungsmengen bei diesen Fällen sind dadurch hervorgerufen, daß das aufgenommene Vitamin wieder mit dem Stuhl ausgeschieden wird (Enterokarenz). Andererseits könnte man auch an eine Störung der Speicherungsfunktion der Leber denken, die bei Ernährungsstörungen des Säuglings immer mit geschädigt ist. Die Möglichkeit einer bakteriellen Synthese kann bei Auftreten des Vitamin A im Stuhl unberücksichtigt bleiben. Der Einwand der Zerstörung des Vitamins im Darm kann dadurch entkräftet werden, daß Versuchspersonen mit Vitamin A-Mangelerscheinungen bei fehlender Vitamin-Ausscheidung gebessert bzw. geheilt wurden, wenn ihnen ausreichende Vitamin A-Dosen mit der Nahrung zugeführt wurden.

Das Zurückgehen der Ausscheidungsmengen in der Belastungsperiode bei Dystrophen geht mit einer im Verlauf des Klinikaufenthaltes unter entsprechender Behandlung einsetzenden Besserung des Krankheitsbildes und damit einer Wiederherstellung der normalen Resorptions- und Speicherungsfähigkeit einher. In diesem Sinne sind auch die Untersuchungsbefunde bei Frühgeborenen zu werten, bei denen es infolge einer gewissen Unreife der inneren Organe in funktioneller Hinsicht sowohl zu einer Resorptions- als auch Verwertungsstörung kommen kann. Bei intakter Resorptions- und Verwertungsfähigkeit ist grundsätzlich noch einmal festzustellen, daß im Falle einer im physiologischen Sinne gesteigerten Vitamin A-Zufuhr bei Vitaminierung der Kuhmilch der kindliche Organismus dieses Mehrangebot voll in sich aufnimmt — es erfolgt keine vermehrte Ausscheidung — und damit andeutet, daß er noch nicht mit Vitamin A gesättigt ist. *Als Zusatzmenge Vitamin A zur Kuhmilch werden 4000 IE pro Liter empfohlen.*

In Bilanzversuchen bei Säuglingen mit Vitamin C versuchte Widenbauer die Vitamin C-Menge, die zur Auffüllung des Sättigungsdefizites erforderlich ist, zu finden und gab dafür eine Tagesmenge von 40 mg für 4—6 Monate alte Säuglinge an. Nach Rietschel ist die Bedarfsmenge an Vitamin C aus Bilanzversuchen an sich nicht zu ermitteln. Einen Anhaltspunkt bietet dagegen der unterschiedliche Gehalt der Frauen- und Kuhmilch an Vitamin C, wobei dem Säugling bei natürlicher Ernährung im Durchschnitt etwa 3—4mal mehr Vitamin C als bei künstlicher Nahrung zugeführt werden.

Es wurde bereits erwähnt, daß es nicht die relativ selten auftretenden A-Avitaminosen mit ihren klassischen Zeichen der Keratomalacie und Störung der Dunkeladaption sind, die wir nur bei groben Ernährungsfehlern im Säuglingsalter zu fürchten haben, sondern die wesentlich häufigeren, mehr oder weniger latent verlaufenden hypovitaminotischen

Zustände, die sich unter den verschiedensten Krankheitsbildern verbergen können und eine bestehende Grundkrankheit in jedem Fall ungünstig beeinflussen. So ist der von pädiatrischer Seite immer hervorgehobene Unterschied im Gedeihen und der Resistenz eines Brust- und eines künstlich ernährten Kindes sicherlich auch auf die günstigere Vitaminversorgung des ersten mit zurückzuführen. Es gibt beim Brustkind praktisch kein Vitaminproblem, da seine Nahrung allen Erfordernissen gerecht wird. Wir halten deshalb im Sinne einer weiteren Verbesserung der künstlichen Ernährung des Säuglings eine Vitaminierung der Kuhmilch und Trockenmilch-Nährpräparate mit Vitamin A für wünschenswert und erforderlich.

Zusammenfassung.

Zunächst wird der unterschiedliche Vitamingehalt der Frauen- und Kuhmilch, speziell an den fettlöslichen Vitaminen besprochen. Es ergibt sich, daß die Kuhmilch hinsichtlich ihrer Vitaminwertigkeit mit der Muttermilch nicht konkurrieren kann. Der Vitamin A-Bedarf des Säuglings wird mit 1000—2000 IE täglich angenommen. Eigene Untersuchungen des Vitamin A-Gehaltes, deren Ergebnisse im wesentlichen mit den von anderen Autoren gefundenen Werten übereinstimmen, ergeben in der Kuhmilch, besonders in den Wintermonaten, sehr niedrige Werte. In verschiedenen Trockenmilch-Nährpräparaten konnte überhaupt kein Vitamin A nachgewiesen werden. Es wird unter Berücksichtigung der Speicherungsfähigkeit des Organismus für Vitamin A auf die Möglichkeit der Entstehung von Hypovitaminosen bei künstlicher Ernährung des Säuglings aufmerksam gemacht und dabei auf die Schwierigkeit, beim Säugling einen latenten Vitamin A-Mangel exakt nachweisen zu können, hingewiesen. In klinischen alternierenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Infekthäufigkeit beim Vitamin A-arm ernährten Säugling um etwa das Doppelte größer ist als bei ausreichender Vitamin A-Versorgung. In diesem Fall ist auch die Gewichtszunahme um 21% höher, wahrscheinlich infolge verringerter Infektstörungen. In experimentellen Untersuchungen über eine Vitamin A-Bilanz ergab sich, daß die bei einer Vitaminierung der Kuhmilch vermehrt zugeführten Vitamin A-Mengen (4000 IE Zusatz pro Liter) gut verwertet werden, in gleichem Maße wie bei Frauenmilchernährung. Störungen in der Resorption zeigen sich bei chronischen Ernährungsstörungen und bei Frühgeborenen. Bei chronischen Infekten ist der Vitamin A-Verbrauch erhöht, was sich u. a. in der fehlenden A-Ausscheidung im Stuhl zu erkennen gibt. Bei der Bedeutung des Vitamin A für das Wachstum und auf das gesamte ektodermale Gewebe, also auch auf die Schleimhaut der Atemwege und des Darmkanals, kann der Unterschied im Gedeihen und der Infektresistenz eines Brustkindes gegenüber einem Flaschenkind

neben anderen Faktoren auch in der besseren Vitaminversorgung des ersten begründet sein. Im Sinne einer weiteren Verbesserung der künstlichen Ernährung wird eine Vitaminierung der Kuhmilch und Trockenmilch-Nährpräparate mit Vitamin A für erforderlich gehalten. Als Zusatzmenge von Vitamin A zu Kuhmilch werden 4000 IE pro Liter empfohlen.

Literatur.

Abderhalden, R.: Vitamine, Hormone und Fermente. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1944. — Abderhalden, G., u. G. Mouriquand: Vitamine und Vitamintherapie. Bern: H. Huber 1948. — Adam, A.: Milchwissenschaft **9**, 383 (1950). — Adam, A., u. S. Krafczyk: Milchwissenschaft **10/11**, 376 (1953). — Beckmann, R.: Milchwissenschaft **9**, 11 (1954). — Brugsch, H.: Dtsch. Gesundheitswesen **1**, 341 (1948). — Catel, W.: Mschr. Kinderheilk. **73**, 5/6 (1938). — Dornbusch, A. C.: c. s. J. Amer. Med. Assoc. **114**, 1748 (1940). — Ellison, J. B., and Th. Moore: Biochemic. J. **2**, 472 (1933). — Glover, J., T. Goodwin and R. A. Morton: Biochemic. J. **94**, 41 (1947). — Haubold, H.: Milchwissenschaft **6**, 273 (1951). — Lang, K., u. O. F. Ranke: Stoffwechsel und Ernährung. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1950. — May-Mellanbys, E.: Zit. n. Stepp-Kühnau-Schroeder. — Moor, H.: Milchwissenschaft **8**, 298 (1953). — Neuweiler, W.: Zit. n. Stepp-Kühnau-Schroeder. — Nylund, C. E., u. T. K. With: Vitamine und Hormone **2**, 125 (1942). — Rietschel, H.: Dtsch. med. Wschr. **1940**, 1177. — Rominger, E.: Dtsch. med. Wschr. **1953**, 1245. — Stepp-Kühnau-Schroeder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, Bd. 1. Stuttgart: F. Enke 1952. — Wagner, K. H.: Z. klin. Med. **137**, 5 (1940). — Dtsch. Lebensmittel-Rundschau **4**, 86 (1954). —Waisman, Richmond u. Williams: Zit. n. Stepp-Kühnau-Schröder. — Wendt, H.: Dtsch. med. Wschr. **1936**, 1213. — Widenbauer, F.: Mschr. Kinderheilk. **87**, 12 (1941). — Willstaedt, H., u. T. K. With: Hoppe-Seylers Z. **253**, 133 (1938). — With, T. K.: Vitamine und Hormone **1**, 6, 429. — Vogel-Knobloch: Chemie und Technik der Vitamine, 1. Bd. Stuttgart: F. Enke 1950. — Zellweger, H., u. W. H. Adolph: Vitamine und Vitamintherapie (Handbuch Innere Med., Bd. 6, 2. Teil, 1954).

Professor Dr. A. Adam u. Dr. H. Gutheil,
Universitäts-Kinderklinik Erlangen, Loschgestraße 15.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 476—481 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Rostock (Direktor: Prof. Dr. F. Thoenes).

Säuglingstuberkulose*.

Von

F. Thoenes.

(Eingegangen am 4. Februar 1955.)

Im Laufe der letzten 10 Jahre hat die Bedeutung der Kindertuberkulose im Rahmen der Gesamtpathologie des Kindesalters durch die lange Zeit hindurch zunehmende Häufung der Tuberkulosefälle eine Wandlung erfahren. Der Beginn dieser Entwicklung liegt in den letzten Jahren des Krieges und war damals wohl weniger durch Nahrungsmangel, als durch die Eingliederung der arbeitsfähigen, oder als solche angesehenen tuberkulösen Erwachsenen in den Arbeitsprozeß bedingt. Dadurch wurden zahlreiche Streuquellen überall, insbesondere auch in den Familien, geschaffen: es kam zur intrafamiliären Infektion der Kinder, meist schon der Säuglinge.

Trotz lebhafter Bemühungen der Nachkriegszeit, der verheerenden Seuche Herr zu werden, wurde nach Abschluß des Krieges die Situation noch weiter verschärft. Und auch hier war nicht so sehr allein die Nahrungsnot, sondern war und ist vor allem jetzt die Wohnungsnot Ursache dafür, daß die Seuche nicht zum Erlöschen zu bringen ist.

Wir sahen nicht nur eine Zunahme der Tuberkulosefälle überhaupt, sondern insbesondere eine Zunahme der Frühinfektionen, und zwar insbesondere der intrafamiliären Frühinfektionen.

Frühinfektion ist aber gleichbedeutend mit frühkindlicher Tuberkulose, d. h. jede frühe Infektion führt zur manifesten Erkrankung, wenn auch meist erst Tuberkulinreaktion und Röntgenuntersuchung dazu gehören, die Erkrankung als solche zu erkennen.

So kam es, daß die Säuglingstuberkulose, die früher eine ausgesprochene Seltenheit geworden war, nun eine mehr oder weniger alltägliche Erscheinung für den Kinderarzt wurde. Dabei ist wichtig, daß die Infektion fast ausnahmslos auf dem Wege der Atmungsorgane erfolgt, nicht aber auf dem Wege des Verdauungstraktes, daß also die bovine Infektion bei unserem Krankengut offenbar keine wesentliche Rolle spielt. So habe ich schon seit Jahren nur recht selten eine Tuberkuloseform gesehen, die die Annahme einer bovinen Infektion zu rechtfertigen

* Herrn Professor Dr. H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet.

gestattet hätte. Die wenigen Fälle solcher Art, die mir in Erinnerung geblieben sind, waren besonders gelagert. In einem Fall handelte es sich um ein vorschulpflichtiges Kind, das die üble Angewohnheit hatte, auf dem Hof des Vaters aus dem Milchsieb zu naschen, in dem der Milchschlamm sich sammelte. In 2 weiteren Fällen handelte es sich um die Kinder von Landarbeitern, die die Milch auf ausdrücklichen Wunsch des Vaters, wahrscheinlich wohl unter Umgehung der Molkerei, roh erhielten. Das steht im Gegensatz zu der Tatsache der weitgehenden Durchseuchung unserer Rindviehbestände und spricht im großen und ganzen für den Erfolg der gegenwärtigen Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung von Milchinfektion auf den Menschen. Ausnahmen darin sind bedauerliche Unglücksfälle, die wir nur durch die allerdings dringend erwünschte, völlige Sanierung des Rindviehbestandes werden sicher verhüten können, die allein in der Lage sein wird, diese ständige Gefahrenquelle zu verschließen.

Die Säuglingstuberkulose bietet sich also so gut wie ausnahmslos als Tuberkulose der Lungen dar.

Wir verstehen unter Säuglingstuberkulose die Infektion des ersten Lebensjahres, die mit ihrem Verlauf allerdings oft genug in die Periode des Kleinkindesalters hinüberreicht.

Dadurch ist die Frage zu stellen, ob es überhaupt noch berechtigt ist, das Krankheitsbild der Säuglingstuberkulose aus dem der Kindertuberkulose herauszuheben, indem man es besonders betrachtet. Dazu ist folgendes zu sagen:

Die Besonderheiten im Verlaufe der frühkindlichen Tuberkulose sind soweit solche vorliegen, tatsächlich nicht nur auf das frühe Säuglingsalter beschränkt, sondern reichen ziemlich weit in das Kleinkindesalter hinein und sind vor der antibiotischen Aera charakterisiert durch das weitgehende Fehlen einer Ausheilungstendenz und das Fehlen von Ausheilungszeichen im röntgenologischen und anatomischen Bilde.

Besonders klar geht das aus der bekannten Zusammenstellung von Redecker einerseits und von Hamburger und Sluka andererseits hervor, die für die vorantibiotische Aera auch heute noch eine grundsätzliche Bedeutung haben und uns den lang hingezogenen Verlauf der frühkindlichen Tuberkulosen zu erklären vermögen. Jedem Kinderarzt ist ja der langwierige, um nicht zu sagen, langweilige Verlauf der im Kindesalter so häufigen Hilusdrüsen-Tuberkulose hinreichend bekannt, der ursächlich mit der diese Alters- und Krankheitsperiode charakterisierenden Neigung zur Drüsenverkäsung in Zusammenhang steht. Die darin zum Ausdruck kommende Neigung zur Progredienz, die zweifellos am stärksten in den ersten Lebensmonaten entwickelt ist, erstreckt sich indessen nicht nur auf das Gebiet der Lymphwege und Lymphdrüsen, sondern auch auf den Blutweg. Dieser Weg wird sekundär bekanntlich

durch die Durchdringung des Gewebes auf dem Wege der Lymphbahnen mit tuberkulösen Strukturen erreicht und führt zu dem gefürchteten Einbruch in die Blutbahn mit Generalisierung. Dieses Ereignis ist im Frühkindesalter recht häufig. Bei dieser Streuung sind ein oder zwei Organe meistens bevorzugt: die Lungen und die Hirnhäute.

Die Unterscheidung von lymphogener und hämatogener Streuung, die für das gesamte tuberkulose Geschehen gilt, ist für das frühe Kindesalter die typische Form der Ausbreitung, während die bronchogene Ausbreitung demgegenüber zurücktritt. Aber auch diese kommt im Rahmen der Primärinfektion vor, wenn ein verkäster Primärherd in einen Bronchus einbricht. Wir haben dann das Bild der Primärherdphthise vor uns. Auch der Einbruch einer verkästen Lymphdrüse kann zur Aspiration und damit zur bronchogenen Streuung mit zahlreichen Einzelherden, oder konfluierenden käsigen Pneumonien führen.

In der Kombination dieser 3 Formen der Streuung und der durch sie hervorgerufenen klinischen und röntgenologischen Bilder der Primärherdphthise unterscheidet sich die frühkindliche Tuberkulose nicht so wesentlich von der fortgeschrittenen Tuberkulose des Erwachsenen, vielleicht nur durch die stärkere Beteiligung der Lymphdrüsen bei der frühkindlichen Tuberkulose.

Und doch besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen der Tuberkulose der Erwachsenen und der insbesondere des jungen Kindes, ein Unterschied, den wir erst mit der Einführung der Antibiotica in die Therapie entdecken konnten: nämlich in der therapeutischen Beeinflußbarkeit auch schwerer und ausgedehnter Prozesse. Wenn wir von der Hilusdrüsen-Tbc. absehen, die eine geringe Möglichkeit zur antibiotischen Beeinflussung bietet, gibt es eigentlich keine Form der kindlichen Tuberkulose, die dieser nicht zugänglich wäre, und zwar teilweise in einem Ausmaße, die uns, je jünger das Kind ist, umsomehr immer wieder überrascht. Während in der vorantibiotischen Aera die Säuglingstuberkulose als weitgehend tödliche Erkrankung galt, können wir einer Arbeit aus der Leipziger Klinik entnehmen, daß von 132 Säuglingsuberkulose-Fällen nur 22% zu Tode kamen, während in unserer eigenen Klinik von 71 Säuglingen 17% starben; fast alle an einer Meningitis, die also im Säuglingsalter immer noch eine recht schlechte Prognose bietet, allerdings wohl, weil sie infolge meist anfänglich allzu geringer klinischer Symptome, ebenso wie die Primärtuberkulosen der Lungen überhaupt, relativ spät entdeckt wird. Deshalb würde die Prognose der Säuglingstuberkulose noch eine bessere sein können, wenn die antibiotische Behandlung rechtzeitig einsetzen könnte, die wir heute für jede Primärherdtuberkulose des Säuglingsalters, aber auch für dieses Alter, als obligat fordern.

Es besteht heute darin eine weitgehende Übereinstimmung, daß die PAS eine nur untergeordnete Bedeutung dabei für die Behandlung der Kindertuberkulose besitzt, daß sie jedenfalls nur in Kombination mit Streptomycin, das eine führende Stellung behauptet, Verwendung finden kann. Aber das aus dieser Position wird es mehr und mehr durch das INH verdrängt, das wir heute in Kombination mit dem Streptomycin oder dem PAS verwenden. Dabei stellen wir jetzt in der Routinemedikation das Streptomycin gegen das INH zurück, um jenes für besondere Situationen in Reserve zu halten.

Wenn wir die erfreulichen Heilresultate schwerer tuberkulöser Primärinfektionen des Säuglings überblicken, wie wir sie früher niemals hätten erzielen können, müssen wir uns schließlich doch die Frage vorlegen, ob es sich wohl auch um endgültige Heilerfolge handeln mag. Darüber können wir aber nichts sicheres aussagen, weil die Zeit, die seit der Erkrankung und Behandlung verstrichen ist, noch viel zu kurz ist. Wenn wir aber bedenken, daß sich jetzt mehr und mehr die Erkenntnis von der grundlegenden Bedeutung des Primärinfektionsherdes für das Auftreten und die Entwicklung der Erwachsenentuberkulose Bahn bricht, wenn wir hören, daß die Erwachsenentuberkulose mehr und mehr als die Folge einer überwiegend auf dem Primärinfekt beruhenden endogenen Reinfektion anzusehen ist, dann steigen doch erhebliche Zweifel auf.

Ich hoffe und zweifle nicht daran, daß die Heilung eines unkomplizierten Primärkomplexes, wie er uns bei der Mehrzahl auch der Frühinfektionen begegnet, durch konsequente antibiotische Behandlung, wie wir sie jetzt allgemein im Säuglingsalter durchführen, eine endgültige und dauerhafte sein kann und meist auch sein wird. Ob das aber auch bei den fortgeschrittenen und ausgedehnten Formen der Lungenprimärtuberkulose der Säuglinge der Fall sein wird, steht m. E. dahin, weil uns anatomische Kontrollen über das bei der antibiotischen Behandlung solcher Fälle erreichte Ausmaß der Heilung noch nicht zur Verfügung stehen. Und nur diese können neben der klinischen Spät-Nachuntersuchung über die Streckenprognose entscheiden. Zunächst aber hege ich die Befürchtung, daß gerade diese Fälle die Grundlage zu einer endogenen Reinfektion in sich tragen werden und es wird deshalb darauf ankommen, durch sehr sorgfältige und langfristige Nachkontrollen gerade dieser Fälle den Zeitpunkt zu erfassen, an dem die endogene Reinfektion einzusetzen beginnt. Die Nachkontrollen müssen weit über das Kindesalter hinaus laufend durchgeführt werden, damit eine rechtzeitig einsetzende, womöglich chirurgische Therapie zu verhüten versucht, daß sich das Schicksal in dem Sinne erfüllt, wie es von Behring behauptet wurde, daß die Schwindsucht nur der letzte Vers von dem Liede sei, dessen erster Vers dem Säugling an der Wiege gesungen wurde.

Besser wäre es noch, wenn dem Säugling in der Wiege dieses Lied gar nicht gesungen würde, d. h. also, wenn es gelingen könnte, die Säuglingsinfektion überhaupt zu verhüten und die natürliche Erstinfektion in das spätere Kindesalter hinein zu verschieben, weil erfahrungsgemäß der Organismus dann leichter mit der Infektion fertig wird. Dazu ist in erster Linie die Infektionsprophylaxe durch Ausschaltung der Infektionsquellen und Beseitigung der Wohnungsnot und erst in zweiter Linie die BCG-Impfung berufen.

Wenn es erlaubt ist, aus unseren Erfahrungen zu schließen, so ist allerdings damit zu rechnen, daß mit der weiteren Durchführung der BCG-Impfung wenigstens die Säuglingstuberkulose mehr und mehr verschwinden wird; denn alle bei uns wegen Säuglingstuberkulose eingewiesenen Kinder waren dieser Impfung nicht unterzogen worden und außerdem haben wir bisher auch sonst keinen Fall von Säuglingstuberkulose mit Sicherheit feststellen können, bei dem eine erfolgreiche BCG-Impfung durchgeführt worden war. Wir haben sie auch dann nicht feststellen können, wenn bei diesen Kindern einwandfreie nachträgliche Infektionsgelegenheit vorhanden war. BCG-Impfung und natürliche Tuberkuloseinfektion scheinen sich also im Säuglingsalter weitgehend auszuschließen. Hier wirkt offenbar eben die durch die Impfung frisch erworbene Infektionsimmunität und läßt einen 2. Infektionsherd nicht angehen. Das muß aber offenbar keineswegs immer so sein und ist im späteren Kindesalter anscheinend durchaus nicht sicher so. Aber wir dürfen m. E. auch nicht mehr erwarten, da wir ja wissen, daß selbst die natürliche Infektion keineswegs eine absolute Immunität gegen Reinfektion zu verleihen vermag.

Alle diese Fragen bedürfen indessen noch der weiteren aufmerksamen Nachprüfung. Häufig treten dabei klinisch unüberwindliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten hervor, wenn bei einem Säugling, der erfolgreich mit BCG geimpft worden war, bei dem also 6 Wochen nach der Impfung durch Nachtestung eine positive Tuberkulinreaktion ermittelt wurde, auf Grund einer zur Entwicklung gekommenen Lungenerkrankung der Verdacht auf eine Tuberkulose auftaucht. Da uns in diesen Fällen die Tuberkulinreaktion im Stich läßt und nur der positive, nicht aber der negative Bacillenbefund im Magenspülwasser als beweisend gelten kann, sind wir als Kliniker nunmehr nur auf das klinische und röntgenologische Bild für die Diagnostik angewiesen. Wie schwierig dann die Entscheidung zu werden vermag, soll folgende Beobachtung zeigen:

Ein Säugling erkrankte in der 3. Lebenswoche an Keuchhusten und darauf in der 5. Lebenswoche an einer Pneumonie. Deshalb weilte er monatelang in einem Krankenhaus. Als er aus diesem entlassen wurde, trat er daheim während 3 Wochen in engen Kontakt mit seinem offentuberkulösen Vater. Während dieser Zeit

erkrankte der Säugling erneut und wurde uns eingewiesen. Bei uns bestand ein bronchitischer Befund und geringe Fiebertemperaturen, die aber bald verschwanden. Die Tuberkulinreaktionen erwiesen sich als 1:1000 positiv. Deshalb wurde der Verdacht auf Tuberkulose geäußert, zumal ein darauf verdächtiges Lungen-Röntgenbild vorhanden war. Eine antibiotische Behandlung mit Streptomycin wurde eingeleitet, danach aber unter Schwierigkeiten in Erfahrung gebracht, daß das Kind als Neugeborenes mit BCG geimpft worden war. Eine Nachtestung darauf, ob eine Tuberkulinempfindlichkeit eingetreten sei, war nicht erfolgt. Trotzdem bestand natürlich die Möglichkeit, daß die positive Tuberkulinreaktion, welche jetzt vorlag, auf die Impfung bezogen werden konnte, und die Entscheidung darüber, ob der vorliegende Lungen-Hilusbefund als ein tuberkulöser anzusehen sei, konnte nicht einwandfrei getroffen werden, zumal Tuberkelbacillen in dem mehrfach untersuchten Reizsputum nicht nachgewiesen werden konnten. Als dann das Kind nunmehr an einer hochfieberhaften Infektion der Luftwege mit Otitis und Bronchopneumonie erkrankte und starb, zeigte die Obduktion an allen genau untersuchten Organen keinen tuberkulösen Befund und die bakteriologische Untersuchung konnte keine Tuberkelbacillen in den Organen nachweisen.

Ähnliche Befunde werden uns in Zukunft öfter begegnen und es wird darauf ankommen, unseren klinischen Instinkt für die Unterscheidung spezifischer Lungenerkrankungen des Säuglings unabhängig von der Tuberkulinreaktion, die für die Diagnostik entwertet wurde, zu schärfen.

Literatur.

Hamburger u. Sulke: Zit. n. Engel u. Segal, Handb. d. Kindertuberkulose 1930. — Redeker: Z. f. Tuberkulose **43**, 2.

Professor Dr. F. Thoenes, Universitäts-Kinderklinik, Rostock.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 482—488 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Marburg/Lahn (Direktor: Prof. Dr. Linneweh).

Zur Nosologie zentralnervöser Reizzustände bei Infekten der Säuglinge und Kleinkinder*.

Von

Friedrich Linneweh.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. November 1954.)

Wenn man die bisherigen Kenntnisse über die Klinik der cerebralen Reizzustände bei Infekten überschaut, fällt die Uneinheitlichkeit der Begriffe und Bezeichnungen auf, mit denen die jeweils beobachteten Vorgänge in die Nomenklatur eingegangen sind. Sie spiegeln die Vielfältigkeit meningoencephaler Beteiligung bei fieberhaften Erkrankungen wider, verraten gleichzeitig aber auch eine gewisse Unsicherheit in ihrer Klassifizierung. Man spricht von Liquorkongestion (Brock), Meningealhydrops (Samson), von Hirnödem oder Meningitis oder beschränkt sich auf einen symptomatologischen Begriff wie Meningoencephalismus (von Gröer) oder Fieberkrämpfe. Einmal ist ein anatomischer Gesichtspunkt maßgebend, ein anderes Mal ein funktionell-pathogenetischer oder klinisch-symptomatologischer. Da die hier zu diskutierenden meningoencephalen Bilder im allgemeinen gutartig sind und histologische Befunde deshalb fehlen, müssen anatomische Bezeichnungen wie Meningealhydrops und dergleichen als unzureichend fundiert ausscheiden. Symptomatologische Gesichtspunkte präjudizieren zwar nichts, befriedigen aber noch weniger; denn bei der Verschiedenartigkeit cerebraler Reizzustände sind sie als Einteilungsprinzip schwer anwendbar. Sie können nur den Gesamtkomplex unbestimmt umreißen (Meningoencephalismus) oder ein Symptom in einseitiger Weise hervorkehren (Fieberkrämpfe).

Aus diesen Gründen soll untersucht werden, ob eine mehr funktionell-pathogenetische Betrachtungsweise als Ordnungsprinzip für die im Gefolge fieberhafter Infekte auftretenden zentralnervösen Irritationen zweckmäßiger ist. Schon die Zugrundelegung der Liquorverhältnisse hat eine gewisse Klärung insofern gebracht, als die entzündlichen Vorgänge von den nichtentzündlichen abgegrenzt werden konnten; die abakterielle Meningitis serosa hat sich seitdem als feststehender klinischer Begriff bewährt. Somit steht nur noch die Gruppe der nichtentzündlichen

* Herrn Professor Dr. H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstage gewidmet.

Vorgänge zur Debatte, für die die obengenannten verschiedensten Benennungen vorgeschlagen sind.

Als Begründung gewissermaßen für den Versuch, ein neues Einteilungsprinzip zu finden, soll eine Variante des symptomreichen Erscheinungsbildes zentralnervöser Reizzustände bei Infekten besprochen werden, die in der pädiatrischen Literatur wenig zur Geltung gekommen ist. Die Bedeutung dieser Variante liegt in ihrer symptomatologischen und pathogenetischen Einheitlichkeit und der Möglichkeit, dabei therapeutisch wirksam einzugreifen.

Unsere Aufmerksamkeit wurde in den letzten Jahren auf eine Anzahl von Kindern gelenkt, die im Alter zwischen 3 Monaten und 5 Jahren in schwerkrankem Zustand mit hohem Fieber eingewiesen wurden. Bei der Untersuchung wurde der *Status eines „Meningoencephalismus" bei einem Katarrh der oberen Luftwege* gefunden. Das Fieber war im Vergleich zum Lokalbefund der oberen Luftwege jedoch auffallend hoch. Neurologisch fanden sich bei den apapthisch-somnolenten Kindern starke motorische Unruhe, Nackensteifigkeit, Hyperaesthesie, Pupillenstarre, Hyperreflexie, Muskelhypertonie, dabei Erbrechen und Kopfschmerzen; bei der Hälfte der Kinder bestanden klonisch-tonische Krämpfe oder wurden anamnestisch angegeben.

Die *Lumbalpunktion* ergab als konstante Liquorveränderung regelmäßig einen erhöhten Druck. Die Zellzahl schwankte je nach Alter zwischen $^2/_3$—$^{12}/_3$, der Zuckergehalt lag zwischen 54—115 mg-% (Mittel 84 mg-%) und war somit deutlich erhöht. Der Eiweißgehalt war entweder normal, bei $^1/_3$ der Fälle aber mit einem Kafka-Wert von 0,2—0,3 oder einem Gesamteiweißwert von 14 mg-% (Alb. 12 mg-%, Glob. 2 mg-%) deutlich erniedrigt. Die Kolloidkurven (Goldsol, HCl-Collargol und Mastix) fielen immer normal aus.

Bei mehr als der Hälfte der Fälle waren anamnestisch und im Verlauf Hinweise auf eine exsudativ-lymphatische, weniger häufig eine allergische Diathese (Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie nach Eleudrongaben, Ekzem, Bronchitis asthmatica) vorhanden.

Die Besonderheit der summarisch geschilderten Fälle lag darin, daß im Anschluß an die Lumbalpunktion die erhöhte Temperatur, von der bereits oben erwähnt wurde, daß sie eindrucksmäßig einer ausreichenden Ursache entbehrte, mehr oder weniger schlagartig zur Norm abfiel. Ihre Senkung über mehrere Grade Celsius, die in wenigen Stunden erfolgte, glich förmlich einem Temperatursturz, wie die Abbildungen zeigen. Fast gesetzmäßig bildete sich damit das meist schwere meningoencephale Bild in etwa der gleichen Zeit zurück.

Zur Veranschaulichung seien 4 von 12 Fällen kurz mitgeteilt:

1. *Angelika L.:* 6 Monate alter weiblicher Säugling, in den letzten Monaten mehrfach Otitis. Gestern bei gering erhöhter Temperatur (37,6°) wiederholt Er-

brechen, Nahrungsverweigerung. Heute Erbrechen, weiterer Temperaturanstieg (38,5°), starke motorische Unruhe.

Bei der Aufnahme Rachen deutlich gerötet, Lunge zeigt Vesiculäratmen. Röntgenologisch stark gezeichneter Hilus. Am linken Trommelfell intensive Injektion des Hammergriffes und angrenzender Partien, wenig Druckschmerz. Keine meningealen Zeichen. Im Verlauf weiterer 2 Tage anhaltend hohes Fieber bei abklingendem Infekt; das Erbrechen hält an. Durch Lumbalpunktion wird ein unter erhöhtem

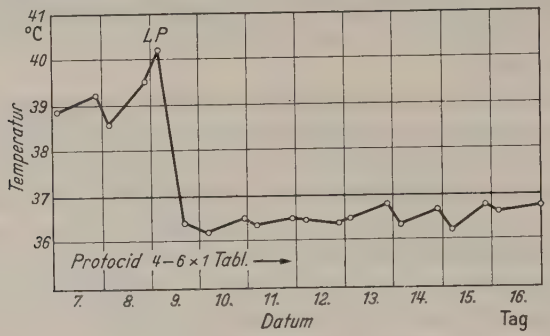


Abb. 1. Säugling A. L., 6 Monate.

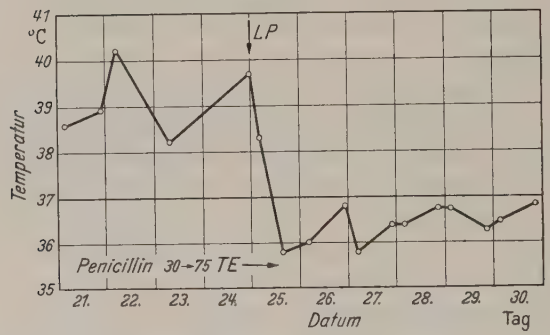


Abb. 2. Säugling M. R., 8 Monate.

Druck stehender, klarer Liquor gefunden: Zellzahl 3/3, Kafka 0,9, Liquorzucker 97 mg-%. Salzsäure-Collargol-Reaktion normal, Mastix normal. Nach der Lumbalpunktion fällt die Temperatur innerhalb weniger Stunden auf die Norm, dabei wesentliche Beruhigung und sichtliche Besserung. Die Temperatur bleibt innerhalb der Norm, obwohl der Infekt sich in den folgenden Tagen nur langsam zurückbildet. Gewichtszunahme in 10 Tagen 900 g, Entlassung (Abb. 1).

Bei weiterer Kontrolle tritt jenseits des 1. Lebensjahres ein leichtes, jedoch generalisiertes Ekzem auf.

2. *Manfred R.:* 8 Monate alter männlicher Säugling, der 6 Wochen vor der Aufnahme eine komplikationslos abgeheilte Bronchopneumonie durchgemacht hat. Nach einem neuerlichen, seit 14 Tagen bestehenden hochfieberhaften katarrhalischen Infekt Einweisung wegen starken Erbrechens und Gewichtsabnahme. Am Tage der Einweisung 6 × 0,1 g Pyramidon, angeblich ohne Effekt auf das Fieber. Leichte Somnolenz, bei Temperaturen von 39—40° trotz bisheriger hoher Dosen von Antipyretica. An beiden Ohren Zustand nach Paracentese wegen angeblich

voraufgegangener Otitis media, ohne Sekretion. Lunge: kleinherdiger rechtsseitiger, nur röntgenologisch nachweisbarer bronchopneumonischer Herd. Keine rachitischen Symptome, Tuberkulinreaktionen intracutan bis AT 1:100 negativ. Lumbalpunktion: Druck erhöht, Zellzahl 8/3, Kafka 0,8, Liquorzucker 89 mg-%. Salzsäure-Collargol-Kurve normal. Danach sofortiger Temperaturrückgang zur Norm, Schwinden der Somnolenz innerhalb weniger Stunden. Trotz Verzichtes auf Antipyretica bleiben die Temperaturen normal. In den folgenden 8 Tagen Gewichtszunahme von 600 g. Entlassung (Abb. 2).

3. *Wolfgang E.:* 5 Jahre altes Kind, vor 2 Jahren wegen „neuropathischen" Erbrechens in klinischer Behandlung. 2 Tage vor Aufnahme angeblich infolge Erkältung akut hohes Fieber bis 40°C, Bauchschmerzen, Übelkeit. Zunehmende Apathie mit intermittierenden deliranten Zuständen. Dann Nackensteifigkeit, Somnolenz, Hyperreflexie. Einweisung unter Meningitisverdacht.

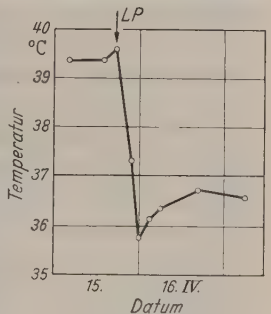


Abb. 3. Kind W. E., 4¾ Jahre.

Rachenring stark gerötet, Halslymphknoten tastbar. Lunge o. B. Neurologisch Nackensteifigkeit, Kernig und Brudzinski positiv, Sehnenreflexe deutlich gesteigert.

Die Lumbalpunktion ergab deutlich erhöhten Liquordruck bei einer Zellzahl von 5/3, Liquorzucker 115 mg-%, Pandy negativ. Kolloidkurven: HCl-Collargol, Goldsol und Mastix normal. Temperaturabfall von 39,6° auf 35,8° innerhalb 6 Std nach Lumbalpunktion und Schwund aller cerebralen Reizsymptome. Entlassung am gleichen Tage (Abb. 3).

4. *Marloff, B.:* 3 Monate alter männlicher Säugling, erkrankte mit Fieber und starker motorischer Unruhe, ist ausgesprochen berührungsempfindlich und wird wegen Meningitisverdacht in die Klinik eingewiesen.

Rachenring leicht gerötet, keine Lymphknotenvergrößerung. Beide Lungen frei von krankhaften Veränderungen, deutliche Nackensteifigkeit, gespannte Fontanelle, Sehnenreflexe bei anfänglicher Muskelhypertonie nicht auslösbar, später gesteigert.

Lumbalpunktion ergibt 30 cm³ unter erhöhtem Druck stehenden Liquor mit 7/3 Zellen, Pandy +, Kafka 2,0, Zucker 77 mg-%. Salzsäure-Collargol-Kurve normal. Temperaturabfall zur Norm, schnelle Erholung am gleichen Tage.

4 Monate später im Verlaufe einer Lymphadenitis colli erneut Nackensteifigkeit, Der Lumballiquor stand erneut unter erhöhtem Druck mit normalen Liquorwerten.

Nach Ablassen von 40 cm³ besserte sich der Allgemeinzustand schlagartig und die Temperaturen fielen zur Norm. Das einige Tage später durchgeführte Encephalogramm ergab einen mäßigen Hydrocephalus internus mit angedeuteter linksseitiger Rindenatrophie (s. u.).

Wir haben hier eine Gruppe von Fällen mit Infekten der oberen Luftwege vor uns, bei denen meningoencephale Symptome mit Steigerung des Liquordruckes und gleichzeitigem, auffallend hohem Fieber einhergehen und bei denen es nach der Lumbalpunktion zu schneller Normalisierung der Temperatur und zum Verschwinden der zentralnervösen Irritation kommt.

Diese Fälle lassen sich am ehesten unter dem Bilde der *akuten Liquorrhoe* (SCHALTENBRAND) zusammenfassen. Der Verlauf der Erkrankung rechtfertigt in allen Fällen die Annahme, daß die Liquordrucksteigerung pathogenetisch den wesentlichsten Faktor darstellt. Wir könnten dieses

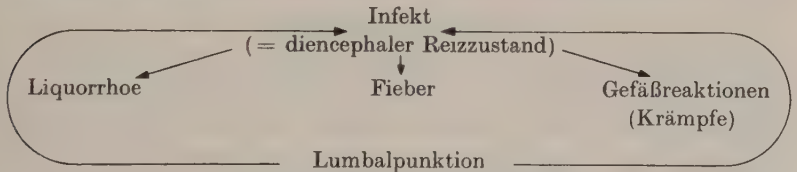
Zustandsbild in Anlehnung an den akuten traumatischen Hydrocephalus (Bossert) vielleicht auch toxischen Hydrocephalus nennen; doch wird mit Hydrocephalus allgemein die bleibende Erweiterung der Ventrikel bezeichnet, nicht aber die akute Liquorrhoe, die erst bei gewisser Dauer und gewissem Grad oder bei mehrfachem Rezidivieren die Ventrikel erweitert. Am nächsten kommen diese Fälle den Beobachtungen von Göppert und Brock; letzterer hat die Bezeichnung Liquorkongestion gewählt, weil er glaubte, ein Ödem der Meningen dabei nicht sicher ausschließen zu können. Die Zusammenhänge zwischen Druckerhöhung, Fieber und Wirkung der Lumbalpunktion kommen in den Publikationen jedoch nicht zum Ausdruck. Beide Autoren haben aber das Verdienst, Zusammenhänge überhaupt in Erwägung zu ziehen, indem sie die Koordination von Druckerhöhung mit dem Fieber (Göppert) bzw. mit den anderen zentralnervösen Symptomen (Brock) diskutieren. Da sie eine gegenseitige Abhängigkeit nicht erwägen, hatten sie auch keine Veranlassung, die Lumbalpunktion systematisch anzuwenden und ihre Wirkung auf den Fieberverlauf zu studieren.

Es fragt sich zunächst einmal, welche Zusammenhänge zwischen dem hier beschriebenen Syndrom der akuten Liquorrhoe und den sog. Fieberkrämpfen bestehen. Wenn man hört, daß einige der Kinder tatsächlich Krämpfe hatten, andererseits aber von Zellweger erfährt, daß ¾ aller Kinder mit Fieberkrämpfen eine Liqordrucksteigerung zeigen, so liegt der Gedanke nahe, eine weitgehende Parallelität oder gar eine Identität dieser beiden Zustände anzunehmen. Ist die akute Liquorrhoe ein Vorstadium des Syndroms Fieberkrampf, eine Abortivform oder ein Äquivalent? Tatsächlich liegt bei beiden Syndromen die gleiche Grundkrankheit vor; die Häufigkeit des Fieberkrampfes bei Kleinkindern betrachtet Zellweger als von der Frequenz der Luftwegsinfektionen in dieser Altersstufe abhängig. Es decken sich weiterhin Prädilektionsalter und Konstitution; denn auch bei Fieberkrämpfen gilt das Kind zwischen 3 Monaten und 5 Jahren und das exsudativ-lymphatische als bevorzugt. Selbst der Liquorbefund zeigt weitgehende Parallelität. Bemerkenswert ist jedoch, daß Zellweger zwar häufig den Liquordruck bei Fieberkrämpfen erhöht fand, aber daraus nicht den Versuch hergeleitet hat, die Lumbalpunktion therapeutisch systematisch zu erproben. Von der Therapie der Fieberkrämpfe ist in seiner Monographie gar nicht die Rede. Er schließt sich pathogenetisch derVorstellung von Herlitz an, daß den Krämpfen Gefäßspasmen der motorischen Regionen zugrunde liegen. Da die Hirndurchblutung bei Krämpfen noch völlig unklar ist, muß die Annahme von Gefäßspasmen (bei klarem Bewußtsein) als unbewiesen und sogar als wenig wahrscheinlich gelten. Während weder ein kausaler Zusammenhang zwischen Fieber und Krämpfen zu bestehen scheint (weil der Krampf auch ohne oder vor dem Fieber zustandekommt), noch die

Liquorrhoe als obligates Symptom gewertet werden muß (weil nur ¾ der Kinder mit Fieberkrämpfen eine Liquordrucksteigerung haben), kann schon aus dem klinischen Problem der Fieberkrämpfe abgeleitet werden, daß *Liquorrhoe, Fieber und Gefäßreaktionen koordinierte*, d. h. sich gegenseitig nicht beeinflussende *Faktoren* darstellen, die ihren gemeinsamen Ursprung in einer diencephal-vegetativen Reizung haben.

Legt man der Klassifizierung der erörterten diencephalen Reizzustände diese 3 pathogenetischen Faktoren zugrunde: 1. Reizung des Plexus zur Liquormehrproduktion, 2. Reizung des Fieberzentrums im Hypothalamus und 3. Reizung der neurovasculären Elemente in den Hirngefäßen, so kann man die oben gestellte Frage nach den Beziehungen zwischen den beschriebenen Fällen mit dem Syndrom Fieberkrampf nur eindeutig dahingehend beantworten, daß die akute *Liquorrhoe ein Äquivalent des Fieberkrampfes* darstellt. Wenn die alte Bezeichnung Fieberkrampf auch didaktisch zu wünschen übrig läßt, weil sie die Vorstellung kausaler Beziehungen zwischen Fieber und Krampf erwecken könnte, so sollten wir sie deshalb nicht als veraltet abtun; denn sie ist Zeuge einer in der Kinderheilkunde früh einsetzenden funktionellen Betrachtungsweise.

In die heteronome Klassifizierung diencephaler Irritationen läßt sich also am ehesten ein ordnendes Prinzip einführen, wenn man die pathogenetischen Faktoren zugrunde legt, die zu den verschiedensten Syndromen führen, wenn man also Liquorrhoe, Fieber und Gefäßreaktionen unterscheidet, die jedes für sich Manifestationen diencephaler Reizzustände darstellen, die auf einen Infekt zurückzuführen sind.



Diese 3 Faktoren sind an dem diencephalen Syndrom entweder allein oder kombiniert beteiligt. Gewöhnlich sehen wir im Verlaufe eines Infektes als Ausdruck der Reizung diencephaler Zentren nur das Fieber. Konstitutionelle Einflüsse wie die exsudative oder auch die vegetative Diathese scheinen wichtige Gründe für die Generalisierung der cerebralen Reizung zu sein; bei solchen Kindern werden außer Fieber ausgesprochene krankmachende Dysfunktionen wie die akute Liquorrhoe oder Gefäßreaktionen oder beide gleichzeitig ausgelöst.

Wird aber betont, daß die 3 genannten Grundvorgänge unabhängig voneinander ablaufen und ihre Effekte koordiniert auftreten, so entsteht die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Lumbalpunktion. Wirkt sie nicht doch durch Beseitigung der Liquordrucksteigerung fieber-

senkend? Obwohl diese Möglichkeit hier nicht widerlegbar ist, erscheint es doch wahrscheinlich, daß die Druckentlastung bei der Liquorentnahme einen direkten Einfluß auf die vegetativen Zentren ausübt, vielleicht in Form eines „Stoßes ins vegetative Nervensystem" (Hoff). Folgt man dieser Vorstellung, sollte die Lumbalpunktion viel systematischer in der Therapie auch der Fieberkrämpfe versucht werden. Dieser Versuch ist um so begründeter, als bekanntlich ¾ dieser Fälle einen gesteigerten Liquordruck zeigen.

Abschließend sei noch die Frage aufgeworfen, wie sich die akute Liquorrhoe auf Form und Größe der Ventrikel auswirkt. Wenn vorwiegend Kinder bestimmter Konstitution davon betroffen werden, ist anzunehmen, daß bei diesen Kindern wiederholte Liquorrhoen schließlich eine bleibende Erweiterung der Ventrikel hervorrufen, wenn diese auch nur geringe Grade erreicht. Tatsächlich gibt es bei Kindern und Erwachsenen nicht selten eine leichte Hydrocephalie, für die eine plausible Ursache bisher nicht ersichtlich war. Findet man hingegen bei jungen Kindern, die eine akute Liquorrhoe erleiden, schon frühzeitig einen deutlichen Hydrocephalus, ohne daß ähnliche Krankheitsschübe vorausgegangen sind, ist eher anzunehmen, daß es sich um eine Liquorrhoe bei nicht intaktem, intrauterin oder geburtstraumatisch geschädigten Gehirn handelt (Fall 4). Die Disposition solcher Kinder zu Fieberkrämpfen ist allgemein bekannt. Die katarrhalischen Infekte der oberen Luftwege stellen die häufigste Ursache diencephaler Syndrome dar, wahrscheinlich weil sie selbst die häufigste Infektlokalisation repräsentieren.

Zusammenfassung.

Es wird das Syndrom der akuten Liquorrhoe als Äquivalent der Fieberkrämpfe geschildert und versucht, die vielfältigen diencephalen Reizzustände im Verlaufe banaler Infekte auf die 3 Grundphänomene Liquorrhoe, Fieber und Gefäßreaktionen zurückzuführen. Die Lumbalpunktion sollte wegen ihres Umstimmungseffektes auf die vegetativen Zentren in allen Fällen therapeutisch versucht werden.

Literatur.

Bossert, O.: Jb. Kinderheilk. **88**, 452 (1918). — Brock, J.: Z. Kinderheilk. **40**, 552 (1926). — Göppert, F.: Klin. Wschr. **1922**, 64. — Gröer, F. von: Z. Kinderheilk. **21**, 220 (1919). — Herlitz, H.: Acta paediatr. **29**, Suppl. 1 (1941). — Hoff, F.: Klin. Physiol. u. Pathol. Stuttgart: Thieme 1952. — Samson, K.: Erg. inn. Med. **41**, 553 (1931). — Schaltenbrand, G.: Die Nervenkrankheiten. Stuttgart: Thieme 1951. — Zellweger, H.: Helvet. paediatr. Acta 3, Suppl. (1948).

Professor Dr. F. Linneweh, Universitäts-Kinderklinik, Marburg/Lahn, Deutschhausstraße 12.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 489—500 (1955).

Aus der Pädiatrischen Klinik des Akademischen Krankenhauses in Uppsala
(Vorstand: Prof. Dr. B. Vahlquist).

Die Bedeutung des Unglücksfalles als Todesursache bei Kindern*.

Von

Ragnar Berfenstam und Bo Vahlquist.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Februar 1955.)

In diesem Jahrhundert haben die Sterblichkeitsziffern in allen Kulturländern einen starken Rückgang aufgewiesen. Im Kindesalter ist das Absinken der Sterblichkeit markant gewesen. Eine entscheidende Rolle spielten hierbei die besseren Möglichkeiten zur Beherrschung von allerlei Infektionskrankheiten. Der schnelle Rückgang der allgemeinen Sterblichkeitszahlen darf jedoch nicht den wichtigen Umstand verschleiern, daß es noch besondere Gruppen von Todesursachen gibt, die keinerlei Rückgangstendenz haben und deshalb relativ gesehen eine ständig umfassendere Rolle spielen. Eine dieser Ursachen sind die Unfälle bei Kindern. Heutzutage sind in einer großen Zahl von Ländern die Unfälle die ernsthafteste „Krankheit" im Kindesalter. Sie fordern dort mehr Todesopfer als jede andere Krankheit. In einem Lande, wie in den USA. fordert der Unfalltod unter den Kindern im Alter von 1 bis 15 Jahren allein mehr Opfer als die 6 führenden Krankheiten zusammengenommen (Dietrich 1954).

Es erscheint natürlich, daß man in dieser Situation in vielen Ländern kräftig zur Tat geschritten ist beim Versuch, diese Lage zu verbessern. Man ging davon aus, daß Unfälle nach den gleichen Richtlinien zu bekämpfen seien wie epidemische Krankheiten. Man machte planmäßige epidemiologische Studien und ergriff sorgsam durchdachte, vorbeugende und behandelnde Maßnahmen (vgl. Armstrong u. Cole 1949, Gordon 1951). Die Ärzte sollten eine Schlüsselstellung bei dieser Arbeit einnehmen, und in einigen Ländern haben die Kinderärzte schon in der Planung dieser Arbeit tatkräftig ihren Teil übernommen.

Im Folgenden soll die Situation in unserem eigenen Lande Schweden behandelt werden und dazu auch als Vergleich diejenige einiger anderer Länder, u. a. auch Westdeutschland.

* Herrn Professor Dr. H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstage gewidmet.

In der schwedischen Literatur ist das Problem bereits mehrfach diskutiert worden. 1875 wurde von K. G. Odén eine Untersuchung veröffentlicht, die sich mit den Fällen von gewaltsamem Tod in Schweden befaßte. Darin ließ sich der Verfasser besonders über die Bedeutungen des Unfalles der Kinder aus und versuchte einen Vergleich mit anderen Ländern anzustellen. In der Zusammenstellung des schwedischen Arztes Rietz im Jahre 1930 hinsichtlich der Ursachen der Kindersterblichkeit in Schweden wird nachdrücklich hervorgehoben, sich der Unfälle der Kinder zu erinnern. Die Kinderunfälle machten jedoch zu jener Zeit weniger als ein Zehntel aller Todesfälle der 1—15jährigen aus, wogegen sie in den 50iger Jahren ein Drittel ausmachen.

In den 30iger und 40iger Jahren ist das Problem weiterhin mehrfach Gegenstand der Diskussionen gewesen. Hier soll unter anderem die Untersuchung, welche Hindmarsh, Melin u. Melin 1946 unternahmen, genannt sein, wobei die Frage der Ursachen ventiliert wurde und ein Verlgeich mit ähnlichen Untersuchungen in anderen Ländern angestellt wurde.

Verhältnisse in Schweden.

Allgemeine Unfallziffern.

Unser Land hat gegenwärtig ungefähr 1,7 Millionen Kinder im Alter von unter 15 Jahren. Man hat errechnet, daß jährlich ca. 50000 bis 100000 Kinder Unfällen solcher Art ausgesetzt waren, daß ärztliche Hilfe aufgesucht werden mußte. Rund 1000 Kinder dürften jährlich als Folge von Unfällen so schwere Schäden erlitten haben, daß eine gewisse Invalidität besteht (Berfenstam 1954).

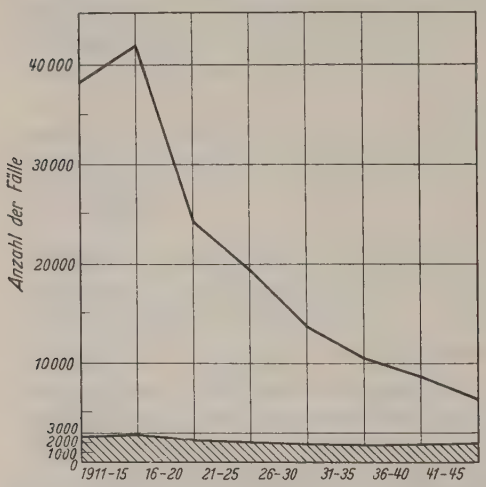


Abb. 1. Bedeutung der Unfälle im Rahmen der Kindersterblichkeit in Schweden. Die schraffierte Fläche repräsentiert die Totalanzahl tödlicher Unfälle während der verschiedenen 5-Jahresperioden (Schweden).

Jährlich sterben in Schweden 400 bis 450 Kinder durch Unfälle. Für das Lebensalter von 1—15 Jahren werden deshalb die Unfälle zur größten Gruppe der Todesursachen. Während der letzten Jahre haben sich die Proportionen dahingehend verschoben, daß die Unfälle ungefähr $^1/_3$ sämtlicher Todesfälle in diesen Lebensjahren ausmachen. (Die besonders hohen Zahlen, welche im letzten Abschnitt der 40iger Jahre zustande-

kamen, hängen nicht mit einer reellen Zunahme zusammen, sondern können mit den hohen Geburtsziffern der 40iger Jahre in Zusammenhang gebracht werden.)

Außer der Zunahme der relativen Zahl von Todesfällen im Zusammenhang mit Unfällen hat sich auch die Unfallsart während der letzten Dezennien allmählich verändert. Dieses ist aus der folgenden summarischen Darstellung der wichtigsten Unfallskategorien ersichtlich.

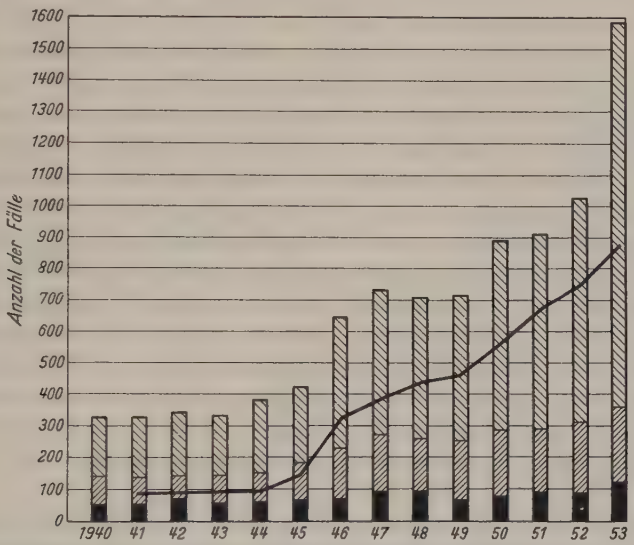


Abb. 2. Verkehrsunfälle, aus den Jahren 1940—1953. Die ausgezogene Kurve gibt die Anzahl der Motorfahrzeuge in Tausend an. Leicht beschädigte, schwer beschädigte, getötete Kinder (Schweden).

Verkehrsunfälle. Im gleichen Schritt mit der zunehmenden Motorisierung hat die Zahl der durch Kraftfahrzeuge beschädigten oder getöteten Kinder mit jedem Jahr sich ständig erhöht. Von der relativ geringen Zahl der Kriegsjahre hat sich die Zahl der verkehrsgeschädigten Kinder nun nach 10 Jahren vervielfältigt (vgl. Abb. 2).

Unglücksfälle durch Ertrinken. Eine Entwicklung in entgegengesetzte Richtung verfolgt der Ertrinkungstod. Ertrinken ist seit Jahrhunderten eine für Skandinavien typische Unfallsart. Die Zahl der ertrunkenen Kinder hat jedoch während der letzten 20—30 Jahre eine fallende Kurve beschrieben.

Verbrennungsschäden. Die Verbrennungsschäden im schwedischen Material sind zu 75% Verbrühungsschäden. Sie haben ebenso eine fallende Tendenz aufgewiesen. Die Abnahme im letzten halben Jahrhundert war bedeutend. Durch die größere Vorsicht im Elternhaus, durch den Übergang vom offenen Feuer zu moderneren Heiz- und Kochmöglichkeiten

sowie durch eine verbesserte Behandlung von Verbrennungen wurde die Anzahl der durch Verbrennungen getöteten Kinder erheblich gesenkt.

Erstickungen. Früher wurden jährlich eine beträchtliche Zahl von Erstickungstodesfällen gemeldet. Ganz besonders betrafen diese das Säuglingsalter. Zum Teil muß jedoch damit gerechnet werden, daß die Diagnosen in falsche Richtung wiesen und somit auch zahlreiche Fälle von Bronchitis capillaris und dergleichen als „Erstickung" mit aufgeführt wurden. Das starke Absinken, das während der letzten Jahre zu beobachten ist — gegenwärtig werden jährlich in Schweden 30—40 Erstickungstodesfälle bei Kleinkindern gemeldet —, ist demzufolge zum Teil fiktiv.

Vergiftungen. Diese spielen die größte Rolle für das Alter von 1—3 Jahren. Das erscheint natürlich, zumal das Kleinkind eine besondere Neigung hat, alles schmeckend zu untersuchen und alles in den Mund zu stecken. Außer den Vergiftungen mit Medizin spielen in Schweden die Nikotinvergiftungen durch den Genuß von Zigarettenstummeln eine große Rolle. Außerdem kommen zahlreiche Vergiftungen durch Reinigungsmittel, Insektenvertilgungsmittel und dergleichen vor. Die Etikettierungsmaßnahmen von seiten der Fabrikanten und Drogenhändler zur Warnung sind an die Erwachsenen gerichtet, sind aber oft so wenig auffällig, daß nicht einmal Ältere bei der Anwendung solcher Mittel auf eine wünschenswerte Weise zur Vorsicht angeregt werden. Die Verwahrung von Reinigungsmitteln geschieht — gesetzwidrig — oft äußerst nachlässig in Haushaltsschränken, unter Abwaschvorrichtungen usw., wo sie leicht in die Hände gerade von Kleinkindern geraten.

Die Zahl drohender Vergiftungen stieg bis vor wenigen Jahren ständig. Wenn auch die Mortalität glücklicherweise gering ist, so stellen jedoch diese Unfälle eine unangenehme Kategorie dar wegen der unbehaglichen Maßnahmen, welche meist unumgänglich sind und ein psychisches Trauma bedeuten.

Altersverteilung.

In den einzelnen Abschnitten des Kindesalters ist die Art des die größte Rolle spielenden Unfalltypes recht verschieden. Bei Säuglingen haben seit altersher Erstickungen die größte Häufigkeit. Das Kind setzt sich im Säuglingsalter kaum selbst der Gefahr aus. Mangelndes Verständnis von seiten der Mütter für die verschiedenen Gefahrenmomente ist die erstrangige Ursache. Ist das Kind etwas älter geworden, kann es sich selbst der Gefahr entwinden. Das Risiko verringert sich in starkem Maße.

Im Lebensalter von 2—3 Jahren erfährt das Ertrinken sein Maximum, das Ertrinken als Folge mangelnder Aufsicht, das Ertrinken in kleinen Gewässern, Teichen und Brunnen, in Bottichen und Wannen. Der Verkehrstod hat seinen Höhepunkt etwas später, also ungefähr im Lebensalter von 3 bis 5 Jahren, zu einer Zeit, da die Kinder ihre Ausflüge von Heim, Hof und Spielplatz ständig weiter entfernt unternehmen. Das an und

für sich für Kinder dieses Alters normale Vagabundieren bringt für das Kind erhebliche Gefahrenmomente mit sich, zumal die Aufsicht durch die Mutter dadurch unmöglich gemacht wird. — Daß Verbrennungen und Vergiftungen einen Höhepunkt auch in dieser Altersgruppe haben, ist nicht weiter überraschend. Unbedachtsamkeit und Impulsivität regieren gänzlich die Handlungsweise des Kindes. Die Neugier, der Drang zum Erforschen und zum Wiederholen vergrößern die Gefahrenmomente, zumal die Fähigkeit, eine Gefahr abzuschätzen, noch nicht entwickelt ist.

Das Kleinkindes- und Vorschulalter gehört aus anderen Gesichtspunkten zu den „Gesundheitsperioden" im Leben eines Menschen. Daraus resultiert, daß in Schweden während der letzten Zeit z. B. Knaben im Alter von 3 bis 5 Jahren mehr auf Grund von Unfällen als durch Krankheit insgesamt ums Leben kommen (Berfenstam 1954).

Während der nächstfolgenden 2 Fünfjahresperioden verändert sich das Bild erneut. Im jüngeren Schulalter ereignet sich natürlich weiterhin eine Vielfalt von Unfällen. Vor allem ist die Zahl der Verkehrs- und Ertrinkungsunfälle recht groß. Im Lebensalter von 6 bis 7 Jahren spielt, zumindest was Schweden anbetrifft, ein Faktor mit hinein, welcher großen Einfluß auf die Verkehrsunfallsfrequenz ausübt, nämlich die Kinderfahrräder. Durch die ständig wachsende Verwendung von Kinderfahrrädern haben während des vergangenen Dezenniums die Fahrradunfälle in diesem jungen Alter eine gesteigerte Häufigkeit erfahren.

Die Gesamtzahl an Verkehrstoten im Alter von 5 bis 15 Jahren ist beträchtlich. Betrachtet man sie angesichts der allgemeinen Entwicklung, so hat sich die Steigerung der Verkehrstodesfälle doch ziemlich in Grenzen bewegt im Verhältnis zur gewaltig sich entwickelnden Motorisierung.

Nach den ersten Schuljahren zeigt die Ertrinkungsstatistik jetzt recht günstige Zahlen. Die Entwicklung der letzten 20 bis 30 Jahre mit der ständig wachsenden Schwimmkundigkeit hat dabei viel ausgemacht. Bis zum 5. Lebensjahr zeigt die Entwicklungskurve unbedeutende Fluktuationen ohne sonderliche Tendenz. Aber im Alter von 5—10 Jahren und besonders im Alter von 10 bis 15 Jahren ist das Absinken doch recht erheblich. Eine wirkungsvolle Zusammenarbeit der Schulbehörden mit speziell interessierten Organisationen hat reiche Frucht getragen.

Was die übrigen Unfälle anbetrifft, Vergiftungen, Verbrennungen, Fall von Höhe usw., so ist die Tendenz ungewiß nach dem deutlichen Übergewicht der ersten Altersgruppe von 5 Jahren. Die oft ungestümen Spiele während des Schulalters, die unüberlegten Risiken, welche das Kind beim Ausüben von Sport auf sich nimmt, führen verständlicherweise dazu, daß immer noch Unfälle vorkommen werden, jedoch mit steigendem Alter in sinkender Anzahl. Reife, Urteilsvermögen und Vorsicht kommen mit den Jahren und bringen mit sich, daß, wenn diese Kinder einer Menge

verschiedenartiger Schäden ausgesetzt werden, der Schweregrad doch nicht derart ist, daß er sich in den Todesstatistiken abzeichnet.

Geschlechtsunterschiede.

Im Vorhergehenden ist schon darauf hingewiesen worden, daß es einen ausgesprochenen Unterschied zwischen der Zahl verunglückter Knaben und der von Mädchen gibt. Diesen Unterschied findet man bemerkenswerterweise schon in der Altersgruppe von 0 bis 5 Jahren mit fast doppelt so viel getöteten Knaben als Mädchen. Noch bemerkenswerter ist vielleicht, daß dieser Umstand sich schon im ersten Lebensjahre zu erkennen gibt. Mit zunehmendem Alter wird der Unterschied dann immer ausgesprochener. Im Alter von 5 bis 10 Jahren kommen 3 mal soviel Knaben als Mädchen ums Leben, und im Alter von 10 bis 15 Jahren ist das Verhältnis sogar 6:1.

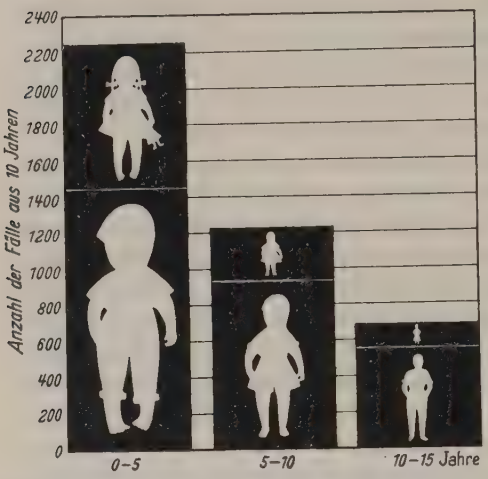


Abb. 3. Totalanzahl und Geschlechtsdifferenz der Todesfälle durch Unfall in verschiedenen Altersgruppen (Schweden).

Bei den einzelnen Unfallstypen kann man einen mehr oder weniger großen Unterschied zwischen den Geschlechtern erkennen. Hinsichtlich der Unfälle durch Ertrinken in der ersten Fünfjahresgruppe liegt das Übergewicht bedeutend auf der Seite der Knaben. In bezug auf die Verkehrsunfälle dagegen ist der Unterschied während der ersten Fünfjahresgruppe weniger bemerkenswert, tritt aber in der nächstfolgenden stark hervor. Die Waghalsigkeit der Knaben hinsichtlich der Verkehrsmittel ist bekannt und hat ihren großen Einfluß auf die statistischen Zahlen gehabt. Besonders fahrradfahrende Knaben im Alter von über 10 Jahren haben eine größere Unfallshäufigkeit verglichen mit Mädchen.

In solchen Gruppen wie Verbrennungsschäden, Vergiftungen und Fall aus der Höhe ist ein Unterschied zwischen Knaben und Mädchen gewiß zu ersehen, aber nicht besonders ausgeprägt.

Verhältnisse in anderen Ländern.

Nun werden folgend einige Kommentare gegeben über die Unfallsstatistiken solcher Länder wie England, Schweiz, USA., Westdeutschland und der skandinavischen Länder. Die Entwicklung war in den meisten

dieser Länder von gleicher Art wie in Schweden. Die abnehmende *totale Sterblichkeit* ist freilich zeitweise aufgehalten worden im Zusammenhang mit den Kriegsgeschehnissen. Aber das Absinken war in allen Ländern erheblich. Hinsichtlich der *tödlichen Unfälle* war die Tendenz in diesen Ländern wie auch in Schweden eine andere. Das Abnehmen, welches wegen der erweiterten Berücksichtigung der Gefahrenmomente und Sicherheitsvorschriften und auch nach mehr oder weniger intensiver Propagandaarbeit zu erwarten stand, ist im Großen gesehen durch die zunehmende Motorisierung verhindert worden. Auf 100000 Kinder im Alter

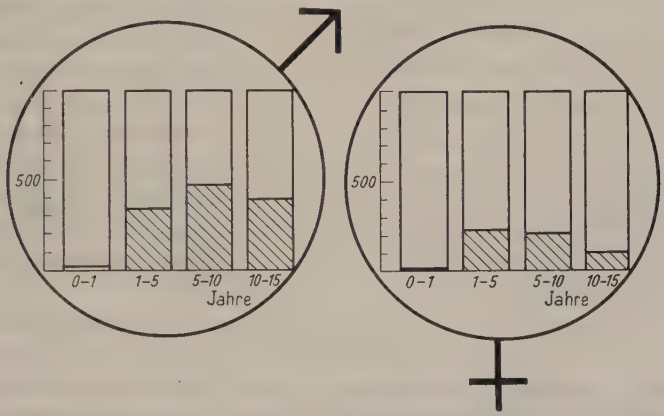


Abb. 4. Promilleanteil des Unfalltodes an der Totalsterblichkeit in verschiedenen Altersperioden, aufgeteilt nach Knaben und Mädchen (Schweden).

bis zu 15 Jahren berechnet, liegt die totale Unfalltodesfrequenz besonders hoch in der Neuen Welt, in der Kanada und die USA Zahlen aufweisen, denen in Westeuropa nur Finnland und die Schweiz gleichkommen. Westdeutschlands Ziffer ist nur unbedeutend geringer. Von den skandinavischen Ländern stehen Schweden und Dänemark weit unten auf der Liste.

Verkehrsunfälle. Beim Versuch einer internationalen Übersicht stößt man im Material auf viele Verschiedenheiten der Unfallshäufigkeit und der Unfallstypen zwischen den verschiedenen Ländern. Vieles erklärt sich aus den unterschiedlichen Lebensgewohnheiten, der geographischen Beschaffenheit und dem Grad der technischen Entwicklung. Die Kraftfahrzeugdichte wie auch der Besiedlungstyp spielen dabei eine besonders wichtige Rolle. Auffallend in der Statistik ist die hohe Verkehrsunfallsfrequenz in Nordamerika. Mit nur mäßig geringeren Ziffern präsentieren sich die Schweiz, Westdeutschland, Schweden und England, und dieses bei einem bemerkenswerten Unterschied zwischen der Kraftfahrzeugdichte Nordamerikas und der der genannten europäischen Länder.

Ertrinken. Diese zeigt hohe Ziffern bei den skandinavischen Ländern, vor allem bei Finnland, wo rund die Hälfte aller Unfallstoten im Kindesalter durch Ertrinken verursacht werden. Man kann wohl mit Recht die

hohen Ertrinkungszahlen der geographischen Eigenart dieser Länder zuschreiben, mit ihren langen Küsten, zahlreichen Seen und Wasserläufen. Westdeutschland hat Ziffern, die mit den übrigen zentraleuropäischen übereinstimmen.

Verbrennungsschäden. Verbrennungen haben eine hohe Ziffer in Nordamerika und auch in Finnland und in gewisser Beziehung auch in der Schweiz und England. Die Entwicklung im letztgenannten Lande war recht interessant und spiegelt gut die Einwirkung wieder, welche staatliche Maßnahmen, Propaganda und eine verbesserte Behandlung erzielen können. Während der letzten 10 Jahre ist die Zahl der durch Verbrennungsschäden ums Leben gekommenen Kinder auf ein Drittel zusammengeschrumpft. Eine bemerkenswert kleine Ziffer hat Westdeutschland aufzuweisen.

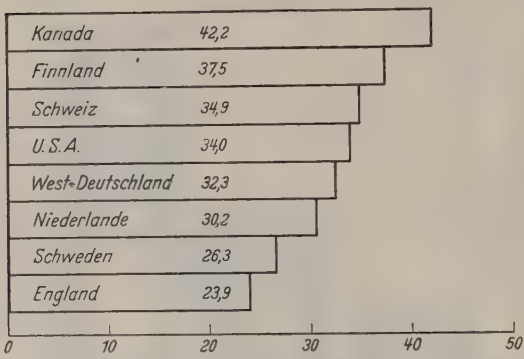


Abb. 5. Tödliche Unfälle (pro 100000 Kinder im Alter von 0—14 Jahren) in verschiedenen Ländern. (Statistiques Epidémiologiques et Démographiques anuelles 1950.)

Erstickungen. In allen Ländern hat die Zahl der Erstickungen während der letzten Dezennien rasch abgenommen. Englands immer noch hohe Zahlen an Erstickungstodesfällen erscheinen erheblich zu sein und sind schwer zu erklären. Die Ziffern in Großbritannien wie auch in Dänemark müssen ihre Ursachen in Registrierungseigenheiten haben.

Vergiftungen. Auch was diesen Unfallstyp anbetrifft, liegt Nordamerika an der Spitze. Länder wie Finnland und Westdeutschland können jedoch Zahlen aufweisen, die den nordamerikanischen nur um weniges nachstehen. Die Vergiftungen geben uns auch eine Möglichkeit, die nationalen Verschiedenheiten zu erkennen. Sie stellen ein gutes Beispiel dar für das, was oben über die nationalen Eigenarten gesagt worden ist. Man bekommt ein umfassenderes Bild, wenn man sich weiter hineinvertieft und die Art der angegebenen Vergiftungsursachen näher betrachtet. Diese wechseln beträchtlich. Auf keinem anderen Gebiet wird die Unfallsart so von den Lebensgewohnheiten und der medizinisch-chemisch-technischen Entwicklung bestimmt, wie gerade bei den Vergiftungen.

Ursächliche Zusammenhänge.

Bei Kindern im Alter von 1 bis zu 15 Jahren sind 3 ursächliche Faktoren zu berücksichtigen. Diese sind die *Natur des Kindes*, *Art und Weise der Erziehung* und schließlich die *Anpassung der Umgebung* zur Sicherung

des Kindes in der modernen Lebensgemeinschaft. Der *erste Faktor*, die Natur des Kindes, kann und sollte so wenig wie nur möglich beeinflußt werden. Es ist allgemein bekannt, daß in der kindlichen Impulsivität und dem Wunsch des Kindes, zu entdecken und zu untersuchen, sowohl ein großer Gewinn als auch eine Möglichkeit zum Heranreifen und zur Entwicklung, aber auch große Risiken liegen. Zumal diese typische Reaktion bei den einzelnen Kindern verschieden ausgeprägt ist und unterschiedliche Zeitspannen lang besteht, ist das Gefahrenalter für das einzelne Kind recht wechselnd. Für einige ist das Gefahrenalter besonders

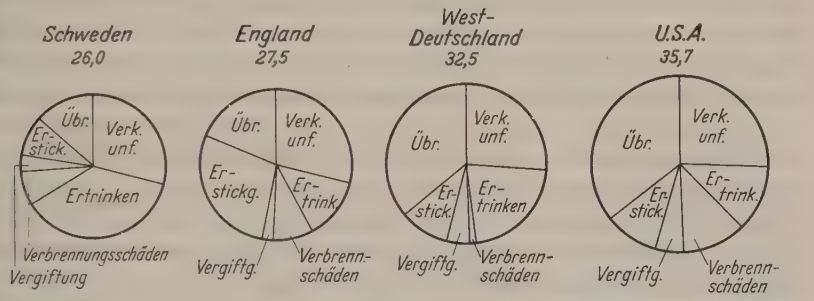


Abb. 6. Ein Vergleich der wichtigsten Todesursachen in der Unfallstatistik 4 verschiedener Länder. Kinder im Alter von 0—14 Jahren. Periode 1948—1950.

auf die Spanne des Alters von 1 bis 2 Jahren beschränkt, für andere beispielsweise auf das Alter von 3 Jahren. Natürlicherweise geraten Knaben mit ihrer speziellen, abenteuerlichen Veranlagung weit öfter in Gefahr als Mädchen.

Hinsichtlich des *zweiten Faktors*, der Erziehung und des Verhaltens der Eltern zu den Problemen, spielen gegebenerweise auch Temperament und Verschiedenheiten der elterlichen Einstellung eine große Rolle. Vielen Eltern fällt es allzu schwer, den Kindern straffe Zügel anzulegen und Forderungen in Dingen zu stellen, die sie als normale und gewöhnliche Reaktion ihres Kindes auffassen. Hierin ist die Einstellung in den verschiedenen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich und hängt jeweils von der sozialen Stellung ab. Oft haben Vater und Mutter divergierende Ansichten in solchen Fragen. So findet die ängstliche, überbeschützende Mutter für ihre Sorgen und Ängste wenig Resonanz beim weniger „empfindsamen" Vater. Gerade durch seine Gemütsart, seine Arbeit bekommt der männliche Kontrahent oft eine andere Einstellung gegenüber Gefahren als eine Frau. Mütter wissen oft weit besser, um was es sich dreht, stets müssen sie Sorge tragen um die Sicherheit und Geborgenheit des Kindes und auch für ständige Aufsicht während der längsten Zeit des Tages. Der Vater dagegen mit seinen kürzeren Aufenthalten daheim kann kaum volles Verständnis für die Bedeutung des ständig wachenden Auges haben.

Für Außenstehende ist es fast unmöglich, Verhaltungsmaßregeln und Kindererziehungsratschläge zu geben mit dem Ziel einer vermehrten Sicherheit. Beide Extreme sind natürlich verwerflich. Das überbeschützte Kind, über welches die Mutter ständig ein wachendes Auge hält, gerät bei der ersten besten Gelegenheit unmittelbar ins Verderben, sobald das wachende Auge und die schützende Hand fort sind. Im Gegensatz dazu steht das nachlässiger erzogene Kind, welches, wie es so heißt, früh lernen muß „allein auf eigenen Füßen zu stehen". Diese Art der Erziehung kann natürlich viel Positives besitzen, da Reife und Sicherheit vielleicht eher sich einstellen. Auf der anderen Seite sind die Gefahren während der ersten Jahre sowohl für die Kinder selbst als auch nicht selten für andere Menschen bedeutend größer als für Kinder unter adäquater Aufsicht.

Was meinen wir denn mit einer solchen adäquaten Aufsicht? Das ist schwer zu definieren: eine genaue Überwachung mit Anweisungen ohne viel Gerede wäre das Ideal; eine Überwachung, bei der das Kind selbst früh angehalten wird; ein Versuch der Erziehung zur *Selbständigkeit*. Frühe Übung und Erziehung zur Vorsicht sind die besten Hilfsmittel gegen die Gefahren des Kindesalters. Beim Training zur Vorsicht macht sich die Mutter schon früh die Mühe mit dem Versuch, dem Kinde zu *erklären*, *wie* es sich anzustellen habe und *was* man meidet, und motiviert auch die Ursache dafür. Die Natur des Kindes, die Impulsivität und Unbedachtsamkeit können dadurch in eine solche Richtung abgelenkt werden, daß diese Eigenschaften nicht mehr ganz so große Gefahrenquellen darstellen.

Das *dritte ursächliche Moment* ist die mangelhafte Anpassung der Wohnbaupläne, der Besiedlungstypen und der Stadtbauplanung. Im eigenen Heim ist natürlich die Beobachtung der Sicherheitsanordnungen durch die Eltern von erstrangiger Bedeutung. Sie müssen dafür Sorge tragen, daß Materialmängel überprüft werden, daß gefährliche Werkzeuge nicht ungeschützt herumliegen, daß gefährliche Substanzen den Kindern nicht frei zugänglich sind. Wir betrachten so etwas als Selbstverständlichkeiten, aber dennoch versündigt man sich täglich in jedem Heim gegen diese Einzelheiten.

Eine Beachtung des Problemes der Sicherheit für die Kinder beim Wohnungsneubau kann von unerhörter Bedeutung sein. Als Beispiele wollen wir nur die Formgebung der Aufzugsschächte, von Balkongeländern, die Einrichtung von Müllrutschen, die Aufstellung von Küchenschränken, in denen Waschmittel aufbewahrt werden sollen, nennen, Einzelheiten auch, bei deren Planung Fachleute sich der Sicherheit für Kinder erinnern sollten.

Das Gleiche gilt auch für die Stadtbauplanung. Es hat sich bei Untersuchungen herausgestellt, welch innige Verkettung zwischen Stadtbautyp und Unfallsfrequenz besteht. Bei der Planung von Höfen und Freiplätzen

in neuen Wohnvierteln müssen Höfe und eingefriedete Spielplätze angestrebt werden, die so attraktiv für die Kinder werden, daß die Straße nicht als schönster Spielplatz Anziehungskraft behält.

Ein anderes, wichtiges Detail auf diesem Gebiete ist die Berücksichtigung der Kinder und der Verkehrssicherheit bei der Planlegung großer Einfallsstraßen in dichtbebaute Siedlungen.

Maßnahmen und Zukunftswünsche.

Bei der Besprechung der einzelnen Unfallstypen ist im Vorhergehenden gesagt worden, welche Maßnahmen man schon ergriffen hat, und welche Früchte sie getragen haben. So sei der Verkehrsunterricht in den Schulen genannt und was er bedeutete. Auch die Unterweisung im Schwimmen hatte eine entscheidende Bedeutung in der Verminderung der Ertrinkungsfrequenz im Schulalter.

Genannte Maßnahmen sind im wesentlichen auf Kinder im Schulalter gerichtet. Gleiches gilt für die wertvolle Arbeit, welche in verschiedenen Ländern von allerlei Schutzorganisationen ausgeführt wird, welche mit der Unterstützung ideeller Organisationen sowie der des Staates wirken.

Hinsichtlich der Kinder im Vorschul- und Kleinkindesalter sind die Aufgaben wesentlich komplizierter. Hierbei ist es notwendig, über Elternhaus und Mutter mit Propaganda und Aufklärung zu wirken. Das bedeutet eine umfassende Aufgabe, die jedoch nie zu groß werden kann, wenn man bedenkt, daß gerade in diesem Alter die Unfälle die allermeisten Opfer fordern.

Bei der Diskussion der Unfälle bei Kindern hat der Begriff „proneness" eine große Rolle gespielt. Man meinte, bestimmte Kinder seien „Unglücks. raben", die allen möglichen Gefahren ausgesetzt seien. Zweifelsohne gibt es individuelle Verschiedenheiten diesbezüglich. Demgemäß geraten manche Kinder wegen körperlicher und seelischer Defekte oder auf Grund einer besonderen Veranlagung, Temperament usw. leichter in Gefahren als andere Gleichaltrige. Man darf jedoch nicht vergessen, daß es ganz allgemein in der Natur des Kindes liegt, mit impulsiven, unüberlegten Handlungen zu reagieren. Sicherlich kommt noch eine Einwirkung von seiten des Elternhauses mit ins Spiel. Die Wurzellosigkeit des modernen Zeitalters und eine schlaffe Erziehung wirken in der Richtung, daß eine Neigung zu gesteigerter „proneness" zustandekommen kann. Vollgültige Untersuchungen auf diesem Gebiete fehlen noch. Es kann nur auf Langfords Untersuchung aus dem Babies Hospital (1953) hingewiesen werden.

Unfälle im Kindesalter können als eine epidemische Krankheit spezieller Art bezeichnet werden. Von amerikanischer und englischer Seite ist vorgeschlagen worden, daß sie mit gleichen Mitteln wie die epidemischen Krankheiten bekämpft werden sollten. So weit wie möglich muß die Exposition verhindert werden. Im übrigen sollte „passive und aktive

Immunisierung" zur Anwendung kommen. Der passiven Immunisierung entspricht der Schutz, den die Eltern ihren Kindern während der ersten Lebensjahre bieten müßten. Dieser Schutz muß also durch Aufklärung und Propaganda für die Erwachsenen aufgebaut werden. Die aktive Immunisierung entspricht der direkten Unterweisung der Kinder, sobald diese die geeignete Altersstufe im Vorschul- und Schulalter erreicht haben. In all diesen Situationen haben wir Kinderärzte zusammen mit vielen anderen Berufskategorien wie Lehrern, Ingenieuren, Architekten wichtige Aufgaben zu erfüllen. Wir können keine schnellen und dramatischen Veränderungen zum Besseren erwarten, aber die Erfahrung lehrt, daß eine zielbewußte Arbeit allmählich zu Resultaten führt, die erhaltenes Leben und verminderte Invalidität für große Gruppen von Kindern bedeuten und für die es sich wirklich lohnt zu kämpfen.

Zusammenfassung.

Unfälle spielen heutzutage eine hervortretende Rolle als Todes- und Invaliditätsursache im Kindesalter. In Schweden sterben jährlich aus diesem Anlaß ungefähr 450 Kinder. In Westdeutschland dürfte die entsprechende Ziffer bei 3500—4000 liegen. In verschiedenen Altern spielen verschiedene Unfallstypen eine vorherrschende Rolle. Durchgehend gilt, daß Knaben in höherem Maße als Mädchen von Unfällen mit tödlichem Ausgang betroffen werden. Für Schweden gilt weiter, daß die meisten Todesfälle bei Kindern durch Ertrinken, Verkehrsunfälle und Verbrennungen wie Vergiftungen in genannter Reihenfolge verursacht werden. Jedes Land hat jedoch diesbezüglich seinen besonderen Typ. Es werden Beispiele aus England, Schweiz, USA., Westdeutschland und den skandinavischen Ländern angeführt. Für alle Länder gilt, daß bei Kleinkindern die Unfallsfrequenz am größten ist.

Unfälle bei Kindern müssen nach gleichen Methoden bekämpft werden, wie sie bei epidemischen Krankheiten angewandt werden. Kinderärzte sollten dabei tatkräftig teilnehmen. Die Verfasser teilen kurzgefaßt mit, wie die vorbeugende Arbeit in Schweden aufgelegt ist.

Literatur.

Armstrong, D. B., and W. G. Cole: Amer. J. Publ. Health **39,** 585 (1949). — Berfenstam, R.: Courrier **4,** 419 (1954). — Dietrich, H. F.: Amer. J. Publ. Health **42,** 849 (1952). — Ped. Clin. North America 759, Nov. 1954. — Gordon, J. E.: J. Michigan med. Soc. **50,** 1239 (1951). — Hindmarsh, J., G. Melin and K.-A. Melin: Acta chir. scand. (Stockh.) **94,** 483 (1946). — Langford, W. S., R. Jr. Gilder, V. N. Wilking, M. M. Genn and H. H. Sherrill: Pediatrics **11,** 405 (1953). — Odén, K. G.: Statistisk undersökning rörande våldsamma dödsfall i Sverige, 1875. — Rietz, E.: Acta paediatr. (Stockh.) **9,** Suppl. 3 (1930).

Offizielle Statistische Publikationen der verschiedenen Länder. — Statistiques Epidemiologiques et Demographiques anuelles 1950.

Prof. Dr. B. Vahlquist, Uppsala, Kungl. Akademiska Sjukhuset.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 501—513 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen (ehem. Direktor: Prof. Dr. H. Kleinschmidt) und der Universitäts-Kinderklinik Hamburg (Direktor: Prof. Dr. K. H. Schäfer).

Das Spurenelement Eisen in Milch und Milchmischungen*.

Von

K. H. Schäfer, A. M. Breyer und H. Karte.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Dezember 1954.)

Das Eisen der Nahrung muß aus seiner meist organischen Bindung gelöst und in die Ferroform überführt, d. h. reduziert werden, bevor es in Magen und Dünndarm resorbiert werden kann. Für die Ernährung des jungen Kindes, speziell des jungen Säuglings, ist darum neben der Quantität auch die Qualität des Eisens in der Milch und in den gebräuchlichen Milchmischungen von besonderer Bedeutung. Gleichwohl ist die Zahl der diesen Fragen nachgehenden Arbeiten recht gering, die Differenz ihrer Ergebnisse um so größer, wie die Tabelle 1 zeigt; sie enthält nur die Analysenwerte derjenigen Autoren, welche das *Gesamteisen* der verschiedenen Milchsorten nach Veraschung bestimmten.

Wie man sieht, differieren die Ergebnisse der einzelnen Autoren ganz beträchtlich, was wohl zum guten Teil daran liegt, daß — namentlich von den älteren Autoren — unzulängliche Veraschungs- und Analysenmethoden benutzt wurden, und daß infolge der Kompliziertheit des Arbeitsganges bei der Veraschung im allgemeinen nur relativ wenig Einzelanalysen den Durchschnittswerten zugrunde lagen. Die Unsicherheit der Ergebnisse wächst auch dadurch, daß die bei der feuchten Veraschung benutzten Säuren einen unverhältnismäßig hohen, bisweilen den Nettovollwert sogar übertreffenden Eisenleerwert bedingen.

Serienuntersuchungen größeren Stiles wurden erst möglich, als man daran ging, wie im Serum auch in der Milch das *säurelösliche Eisen* zu bestimmen (Albers, Dahl, Schäfer, Neuweiler, Feuillen u. Plumier u. a.). Auf Grund umfangreicher eigener Untersuchungen wird nun im folgenden zu diesen Ergebnissen ebenso wie zu der Frage, ob das säurelösliche Eisen für das Gesamteisen der Milch repräsentativ ist, mit anderen Worten zu der Frage nach der Bindungsart des Milcheisens kritisch Stellung genommen werden. Hierüber liegen unseres Wissens noch keine Untersuchungsergebnisse vor.

* Unserem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Kleinschmidt, zum 70. Geburtstag.

Quantitative Untersuchungen über das säurelösliche Eisen in Milch und Milchmischungen.

Methodisches. Das *säurelösliche Eisen* wird in der Milch grundsätzlich genau so bestimmt wie im Blutserum oder in anderen biologischen Flüssigkeiten. Nach der Herauslösung des Eisens aus seiner organischen Bindung mit Salzsäure und Eiweißfällung mit Trichloressigsäure wird im ersten Arbeitsgang ein wasserklares Filtrat gewonnen. Dieses wird dann auf ein schwach saures pH gebracht, das ionale Eisen durch Hydrochinon in die Ferroform übergeführt und mit Phenanthrolin als Indicator colorimetrisch bestimmt. Soweit gleicht der Arbeitsgang weitgehend den Vorschriften von Heilmeyer u. Plötner für die Bestimmung des Serumeisens. Wie später noch gezeigt werden soll, wird auf diese Weise praktisch das Gesamteisen der Milch erfaßt, welches offensichtlich nur lose gebunden ist.

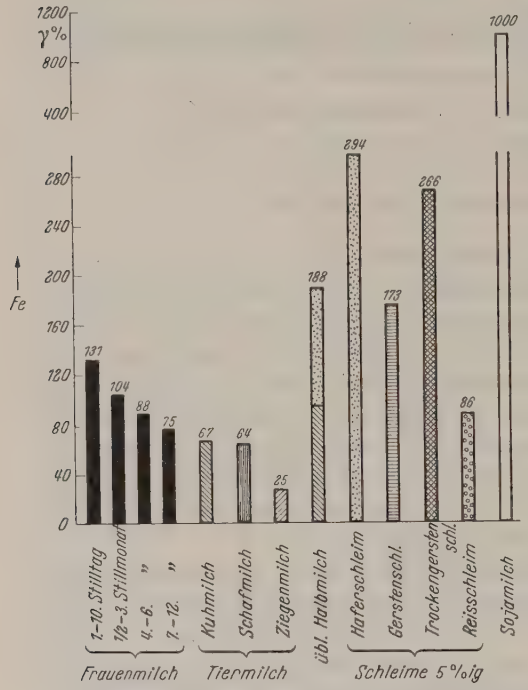


Abb. 1. Säurelösliches Eisen in der Frauenmilch während der verschiedenen Stillperioden, in Tiermilchen, Halbmilch, Schleimabkochungen und Sojamilch.

Schwierigkeiten entstehen vor allem bei der Verarbeitung von Frauenmilch dadurch, daß das eiweißfreie Filtrat trotz Verwendung eines doppelten Blaubandfilters und trotz mehrfachen Filtrierens oft nicht klar wird. Alle unsere Bemühungen, diese Schwierigkeiten durch besondere Manipulationen, wie vorheriges Zentrifugieren und Entrahmen der Milch oder Zufügen von gewaschener Tierkohle u. a. m., zu vermeiden, hatten keinen Erfolg. Nach Feuillen u. Plumier soll die Ausbeute besser sein, wenn die mit HCl und Trichloressigsäure versetzte Frauenmilch vor der Filtration für 10 min in einem Wasserbad von 60° gestanden hat. Diese Angaben durch vergleichende Untersuchungen nachprüfend, fanden auch wir eine Beschleunigung des Arbeitsganges und auch eine Erhöhung der Ausbeute, die allerdings mit einer nicht unbeträchtlichen Erniedrigung der Eisenwerte erkauft wurde. So blieb uns nichts anderes übrig, als die nicht klar zu filtrierenden Milchproben zu verwerfen, was zwar lästig war, aber in Anbetracht des relativ einfachen Analysenganges erträglich schien. Grundsätzlich prüften wir jede zur Colorimetrie anstehende Farblösung nach Vorschaltung des roten Filters S 63 im Stufenphotometer auf leichteste Trübungsgrade. In diesem Filterbereich zeigen nämlich nur Trübungen oder Fremdfarben, nicht aber der hier zu messende lachsrote Phenanthrolin-Eisen-Komplex Absorption. Wie wir an Modellversuchen ermitteln konnten, lassen sich geringe trübungsbedingte Absorptionswerte unbeschadet bei der Ablesung im Filterbereich S 50, also bei dem eigentlichen Meßvorgang, in Rechnung stellen, etwas stärkere Trübungsgrade aller-

dings schon nicht mehr. Diese Schwierigkeiten boten sich, wie gesagt, fast ausnahmslos bei der reifen Frauenmilch, viel weniger bei der Kolostralmilch und praktisch gar nicht bei der Kuh-, Ziegen- und Schafmilch, obwohl letztere bekanntlich besonders fett ist. Hunde- und Schweinemilch war in keinem Falle bei

Tabelle 1.

Autoren	γ-% Eisen			Bemerkungen
	Frauenmilch	Kuhmilch	Ziegenmilch	
Abderhalden (1899)	150	180	210	
Söldner (1903)	140	—	—	
Camerer u. Söldner (1905)	115	—	—	
Krasnogorski (1906)	290	—	—	
Bahrdt-Edelstein (1911)	126	30—70	—	
Soxhlet (1912)	112	—	—	
Lichtenstein (1921)	147	—	—	
Dorlencourt (1926)	250—350	—	—	
Lesné-Clément-Lizine (1930)	92	90—100	85—111	
Leichsenring-Flor (1932)	—	180	—	
Wallgren (1932)	43,7	23,9	35,6	Veraschungseisen
Kraus u. Washburn (1936)	—	34—43	—	
Dahlberg u. Carpenter (1936)	—	29—46	—	
Daniels-Wright (1937)	—	124—222	—	
Roberts, Beardsley u. Taylor (1940)	—	42	—	
National Research Council (1943)	—	200	—	
National Research Council (1945)	—	70	—	
Johnston (1944)	—	32	—	
Johnston, Gellmann u. Strom (1948)	—	33—39	—	
Freudenberg (1947)	73	110	103	
Dahl (1944)	150—270	—	—	

der Filtration klar zu bekommen. Natürlich liegen allen aus unserem Laboratorium stammenden Ergebnissen Mehrfachbestimmungen zugrunde.

Ergebnisse. Mit dieser Methodik wurden in großen Serien Frauenmilch in den verschiedenen Stillperioden, Tiermilchen (Kuh-, Schaf- und Ziegenmilch), die Halbmilch als typische Milchmischung und Schleimabkochungen (Hafer-, Gersten-, Trockenreis- und gewöhnlicher Reisschleim), schließlich die pflanzliche Sojamilch auf ihren Eisengehalt untersucht. Über die Ergebnisse unterrichtet das nachstehende Säulen-

diagramm, das zum erstenmal 1948 von Schäfer publiziert wurde (Abb. 1). Mehr als 1000 Frauenmilchuntersuchungen mit mehreren hundert verwertbaren Ergebnissen und von den übrigen Untersuchungsgruppen jeweils 50—70 Einzelanalysen liegen den hier aufgeführten Durchschnittswerten zugrunde.

Es zeigen sich die folgenden hervorhebenswerten und wohl auch praktisch wichtigen Ergebnisse:

1. Der Eisengehalt ist in der *Frauenmilch* eindeutig höher als in den untersuchten Tiermilchen. Die Schwankungen um den Mittelwert sind relativ groß. Gleichwohl sind die Unterschiede statistisch signifikant, sofern man von der Frauenmilch die Eisenwerte der ersten Stillwochen zum Vergleich heranzieht.

2. *Im Laufe der Stillzeit nimmt allerdings das Frauenmilcheisen sukzessive ab.* Unsere Werte stammen aus den Jahren 1947/1948. Sie wurden 1953/1954 unter normalen Ernährungsbedingungen von unserem Mitarbeiter Klarczyk nachgeprüft — mit praktisch dem gleichen Ergebnis, wie die Tabelle 2 zeigt.

Tabelle 2. *Säurelösliches Eisen in der Frauenmilch während der verschiedenen Stillperioden* (Klarczyk).

Stillperiode	n	Eisen γ-%	Differenz (M_1-M_2)	$3\sigma_D$ ($\sigma_D = \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}$)	Signifikanz der Differenz
1.—10. Stilltag .	198	131,3 ± 18,1			
11.—14. Stilltag .	50	125,4 ± 16,4	—10,9	7,5	+
1.—14. Stilltag .	248	130,1 ± 17,9	>9,7	7,2	+
15.—30. Stilltag .	135	120,4 ± 14,7			
1. Stillmonat	383	126,6 ± 20,1	>12,3	5,7	+
2. Stillmonat	139	114,3 ± 18,9	>16,2	7,2	+
3. Stillmonat	90	98,1 ± 17,7	> 4,8	9,6	—
4. Stillmonat	56	93,3 ± 14,4	> 2,5 —8,2	9,9	—
5. Stillmonat	34	90,8 ± 15,5	> 0,9	11,4	—
6. u. 7. Stillmonat	10	89,9 ± 8,4		9,6	—
	712				

Die Schwankungsbreite der Einzelwerte ist in allen Sparten recht groß, wie die Höhe der mittleren quadratischen Abweichungen zu erkennen gibt. Andererseits ist die Abnahme der Durchschnittswerte doch sehr gleichmäßig und sind ihre Differenzen bis zum 3. Stillmonat auch statistisch gesichert (Tabelle 2). Überdies fanden sich in den Untersuchungen Klarczyks fast die gleichen Durchschnittswerte, wenn man sie aus 201 *fortlaufenden* Untersuchungen bei den *gleichen* 19 Stillenden errechnete. Übrigens schien der Abfall des Milcheisens im Laufe der Stillzeitwährend

der Sommermonate geringer zu sein als im Winter. Allerdings ließ sich diese, naturgemäß erst vom 3. Stillmonat in Erscheinung tretende Differenz nur zum Teil statistisch sichern:

	Winter	Sommer	Signifikanz
Milcheisen γ-% 3. Monat . . .	93,0 ± 18,8	105,8 ± 13,4	+
Milcheisen γ-% 4. Monat . . .	90,2 ± 11,9	99,4 ± 16,9	—
Milcheisen γ-% 5. Monat . . .	84,4 ± 12,7	100,0 ± 14,5	+

Mit diesen und den eigenen insgesamt über 1000 verwertbaren Einzelanalysen scheint uns der Abfall des Frauenmilcheisens während der Lactation von relativ hohen Anfangswerten auf Werte, die denen in der Kuhmilch nahe kommen, klar erwiesen. Wallgren berichtete schon 1931 von entsprechenden Beobachtungen bei einigen der untersuchten Stillenden (Veraschungseisen). Die gegenteiligen Ansichten von Albers und von Feuillen u. Plumier stützen sich auf eine zu geringe Zahl von Untersuchungen, um unsere Ergebnisse entkräften zu können.

Die Frage, ob einigermaßen enge *Beziehungen* zwischen *Serum-* und *Milcheisengehalt* bestehen, ist zu verneinen. Das stellte Schäfer bereits 1948 fest und widersprach damit der Ansicht von Albers (1941). Schäfer kam auf Grund umfangreicher Untersuchungen an Ammen zu dieser ablehnenden Auffassung; denn sowohl in akuten wie auch in langfristigen oralen Eisenbelastungsversuchen stieg nur das Serumeisen in der bekannten Weise, nicht aber das Frauenmilcheisen an. In keinem Falle fand sich eine gleichsinnige Reaktion des Serum- und Milcheisens auf orale Eisengaben, wie es Albers 1941 in Tabellen und Kurven seiner Monographie publiziert hat. Inzwischen hat auch Neuweiler eine solche Beziehung geleugnet. Dieser Autor konnte nicht einmal durch intravenöse Eisengaben an Stillende einen Anstieg des Milcheisens erzielen. Künkel, Maass, Schmermund u. Goldeck schließlich fanden nur in 2 von 5 Fällen eine geringe Aktivität, entsprechend 6,7 bzw. 2,5 γ-% Eisen, in der Milch von Wöchnerinnen, welchen zuvor radioaktiv markiertes Ferronascin i. v. injiziert worden war, in den restlichen 3 Fällen nicht einmal diese. *Mit Recht hat sich daher die Empfehlung* Albers', *sideropenische Säuglinge — etwa Frühgeborene — durch orale Eisengaben an die Stillende, also über die Frauenmilch zu behandeln, nicht durchzusetzen vermocht; denn dieser Weg ist nicht nur umständlich und unrationell, sondern auch unsicher.*

3. In der *Kuhmilch* ist das Eisen eindeutig niedriger als in der Frauenmilch, obzwar diese Differenz gegen Ende der Stillzeit durch das erwähnte Absinken des Frauenmilcheisens geringer wird. Dieses Ergebnis stimmt im Prinzip und im großen und ganzen auch in den Zahlen mit den diesbezüglichen Feststellungen von Albers (75 γ-%) überein. Andererseits liegen unsere Werte über denkenigen von Dahl, der in der Kuhmilch 28,2 γ-% (aus Aluminiumkannen) bzw. 10—11 γ-% (direkt vom Euter

entnommen) im Sommer oder gar nur 0—1 γ-% im Winter fand. Alle unsere Tiermilchuntersuchungen wurden in den Sommermonaten ausgeführt. Es handelte sich um unpasteurisierte Frischmilch aus Aluminiumkannen. Einige direkt vom Euter in präparierte Glasgefäße aufgefangene Kontrollproben ergaben entsprechende Werte.

4. Die *Schafmilch* folgt in ihrem Eisengehalt der Kuhmilch dichtauf (64 γ-%). Vergleichsmöglichkeiten mit den Ergebnissen anderer Autoren existieren hier nicht.

5. Die *Ziegenmilch* dagegen folgt in merklichem Abstand (25 γ-%). Es bedarf jedoch der Erwähnung, daß sowohl die Ziegen- wie auch die Schafmilchproben grundsätzlich mit eisenfrei präparierten Glasgeräten direkt vom Euter entnommen wurden. Vergleichsmöglichkeiten (säurelösliches Eisen) fehlen auch hier.

Auf die Frage nach dem *biologischen Sinn der Tatsache*, daß die *Tiermilchen eisenärmer sind als die Frauenmilch*, drängt sich die folgende Antwort auf: *die jungen Tiere sind offensichtlich weniger auf das Nahrungseisen in der Milch angewiesen als der menschliche Säugling.* Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß Kälber, Lämmer und junge Ziegen bereits in der 3. Lebenswoche das erste Grün- bzw. Kraftfutter bekommen, der menschliche Säugling aber erst im 2. Trimenon die entsprechende, eisenreichere Beikost (Gemüsebrei, Leber, Fleisch) verträgt. Vielleicht ist es kein Zufall, daß just um diese Zeit der Eisengehalt der Frauenmilch sich merklich verringert.

6. Bemerkenswert hoch ist der Gehalt an säurelöslichem Eisen im 5%igen *Haferschleim* (294 γ-%), weniger hoch im Gerstenschleim (173 γ-%), etwas höher wieder im *Trockengerstenschleim* (266 γ-%) und relativ niedrig im *Reisschleim* (86 γ-%). Entsprechend höher war demgemäß auch der Eisengehalt in der üblichen *Halbmilch* (188 γ-%), die mit 5%igem Haferschleim und mit 5% Zucker — auf die Gesamtmenge berechnet — zubereitet war. Die klinische Erfahrung, daß gerade die mit Kuhmilch-Haferschleim-Mischungen gefütterten Säuglinge leichter in einen Eisenmangelzustand geraten als die mit der an sich eisenärmeren Frauenmilch ernährten Säuglinge, scheint dem zu widersprechen. Dazu ist zu sagen, daß die Kuhmilch reich an Phosphaten und der Haferschleim reich an Phytinsäure ist, und daß eben diese Stoffe nachgewiesenermaßen die Eisenresorptionen hemmen. Die Beachtung dieser Faktoren scheint uns notwendig, bevor wir mit Feuillen u. Plumier den Schluß ziehen, daß die Anämien des Flaschenkindes wegen des relativ hohen Eisengehaltes der künstlichen Nahrung nicht auf Eisenmangel beruhen können. Man muß eben das Nahrungseisen nicht nur nach der Quantität sondern auch nach der Nutzbarkeit beurteilen und bemessen.

7. Als ganz besonders eisenreich erwies sich die *Sojamilch* in trinkfertiger Zubereitung (1000 γ-%). Daß dieses Eisen auch nutzbar ist,

zeigten Ernährungsversuche von Borngräber an einigen Säuglingen im Eisenmangel und vor allem die Tierversuche von Krause aus unserem Arbeitskreis. Junge, noch saugende Ratten entwickeln bekanntlich eine ferriprive Anämie, wenn sie statt Rattenmilch Kuhmilch bekommen. Sojamilch verhindert diese Eisenmangelanämie ebenso wie Frauenmilch.

Art und Festigkeit der Bindung des Milcheisens.

Die ersten orientierenden Untersuchungen an je 10 Proben von Frauen-, Kuh-, Schaf-, Ziegen- und Sojamilch zeigten uns, daß das *Eisen in diesen Milchen* — wie auch in den übrigen biologischen Flüssigkeiten — nicht dialysabel ist, also nicht in ionaler Form vorliegt. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe veranschaulicht die Tabelle 3.

Tabelle 3. *Säurelösliches Eisen von Frauen-, Tier- und Sojamilch im Dialyseversuch.*

	Frauenmilch	Kuhmilch	Schafmilch	Ziegenmilch	Sojamilch
Eisengehalt vor Dialyse γ-%	111	65	84	44	1135
Eisengehalt nach Dialyse γ-%	106	63	88	36	1070

Die Dialyse erfolgte im Cellophanschlauch 12 Std lang gegen fließendes Leitungswasser. Der Verdünnungseffekt wurde in Rechnung gestellt. Die Leeranalyse wurde mit bidestilliertem Wasser ausgeführt, das ebenfalls 12 Std gegen Leitungswasser dialysiert worden war.

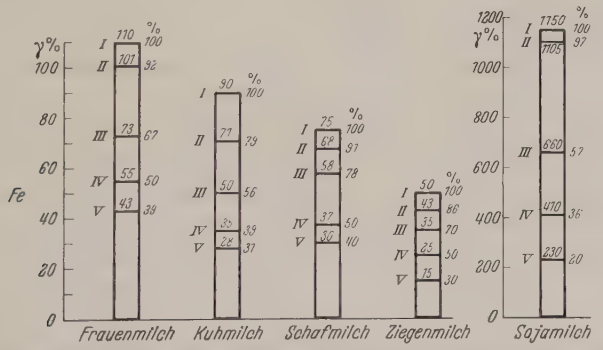


Abb. 2. Die Festigkeit der Eisenbindung in der Milch. Es bedeuten: I Gesamteisen (Veraschung) II in 6 n HCl lösliches Fe. III in 3 n HCl lösliches Fe. IV in 1 n HCl lösliches Fe. V wasserlösliches Fe (bei Enteiweißung mit Trichloressigsäure.

Der nächste Schritt war die Bestimmung der *Festigkeit der Eisenbindung in der Milch* als Test für die Nutzbarmachung bei der Resorption im Verdauungstrakt. Zu diesem Zwecke wurden Frauenmilch, Kuh-, Schaf-, Ziegen- und Sojamilch verschieden konzentrierter Salzsäure (6 n, 3 n, 1 n) vor der Enteiweißung mit Trichloressigsäure bzw. dieser allein

ausgesetzt. Ferner wurde jeweils das Gesamteisen der erwähnten Milchen mittels Veraschung bestimmt. Die Ergebnisse in Durchschnittswerten und Einzelheiten aus 10 solchen Versuchsreihen enthält die Abb. 2.

Der überwiegende Teil des Milcheisens (79—97%) ist in 6 n HCl löslich. *Man kann also wohl sagen, daß das säurelösliche Eisen für das Gesamteisen repräsentativ ist*; denn die Differenzen zum Gesamteisen der einzelnen Milchen fallen praktisch in den Fehlerbereich der beiden Bestimmungsmethoden. Die Eisenbindung in der Milch ist also relativ locker. Allerdings ist das Einwirken von 6 n HCl nötig, um das Herauslösen des Milcheisens aus seiner organischen Bindung zu erreichen, denn bei Verwendung von 3 n HCl sinkt die Ausbeute bereits auf 57—78%, von 1 n HCl auf 36—50% und ohne Salzsäure (V) auf 20—40% des Gesamteisens ab.

In welcher Milchfraktion findet sich das Eisen?

Wir beschränkten uns bei diesen Untersuchungen auf die Kuh- und Frauenmilch, da bei der Gleichartigkeit dieser Ergebnisse ihre sinngemäße Übertragung auf die anderen Tiermilchen wohl gestattet ist. Unsere Vermutung war, daß das Eisen der Milch wie im Serum und anderen biologischen Flüssigkeiten an Eiweiß gebunden ist. Um so überraschter waren wir, als wir nicht nur in Voll- und Magermilch sowie Molke, sondern auch im Rahm nennenswerte Mengen säurelöslichen Eisens fanden. Systematische Untersuchungen sollten diese Frage klären. Die hieraus resultierenden Durchschnittswerte bringt die Abb. 3 zur Darstellung. In Vollmilch, Magermilch und Molke wurde in der üblichen Weise auf säurelösliches Eisen untersucht.

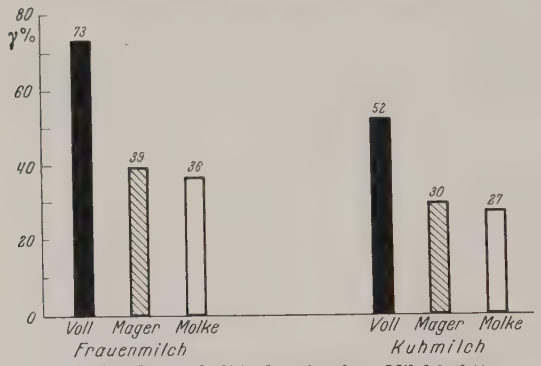


Abb. 3. Der Eisengehalt in den einzelnen Milchfraktionen.

Nach der Abb. 3 scheinen nicht viel weniger als die Hälfte des Milcheisens in der Rahmfraktion zu sein. Um nun zu erfahren, ob dieses Eisen wirklich am Fett hängt oder nur in den Milchplasmaproteinen der Rahmfraktion, wurden je 8 reine Ätherextrakte auf die nachfolgend beschriebene Weise hergestellt und verarbeitet:

10 cm³ Vollmilch (Frauen- bzw. Kuhmilch) wurden mit reinem Sand (p. a.) bei 60—80° getrocknet, zerrieben und im Soxhletapparat 4 Std mit Äther extrahiert. Eindampfen des klar filtrierten Ätherextraktes, Wiegen der ätherlöslichen Fraktion und trockene Veraschung im Platintiegel. Danach Aufnahme der Asche in verdünnter HCl und Eisenbestimmung nach der oben beschriebenen Methode. Der

Leerwert wurde genauso behandelt, nur daß statt Milch bidestilliertes Wasser mit Sand getrocknet wurde.

Auch auf diese Weise fanden sich meßbare Eisenmengen, und zwar in der Frauenmilch rund 3,5 γ / 1 g Fett, in der Kuhmilch knapp die Hälfte. Die Größenordnungen stimmen also ungefähr — mehr sollen diese orientierenden Untersuchungen nicht besagen — mit dem überein, was auf Grund der obigen Abb. 3 zu erwarten war. *Es ist also so, daß ein Teil des Milcheisens an Fett bzw. Lipoide gebunden ist, während der andere, etwa gleichgroße Teil nahezu quantitativ in der Labmolke zu finden ist, also offenbar nicht am Casein hängt.*

Die Art der Proteinbindung des Milcheisens.

Für die hier zu erörternde Frage bedarf es nochmals der Erwähnung, daß das *eiweißgebundene Milcheisen am Molkeneiweiß* und offenbar nicht am Casein hängt, da der Eisengehalt der Labmolke praktisch dem der Magermilch bzw. des Milchplasmas entsprach (s. Abb. 3). Für die weiteren Untersuchungen wurde daher im allgemeinen Molke als Ausgangsmaterial benutzt. Die daraus sich ergebende *Frage* war nun, ob es in der Molke ein dem Siderophilin des Serums und anderer biologischer Flüssigkeiten entsprechendes *ganz spezielles eisenbindendes Protein* gibt.

Auf dem an sich naheliegenden Wege, durch *Salzfällungen mit Ammonsulfat* (Halbsättigung) oder *Natriumsulfat* (22,2%, 18% und 14% entsprechend Albumin, Pseudoglobulin und Euglobulin) eine eisenenthaltende Fraktion zu ermitteln, kamen wir *nicht zum Ziel.* Immer fand sich im Filtrat etwa der gleiche Eisenwert wie im Niederschlag nach Wiederauflösung in 0,9% NaCl-Lösung. Offensichtlich ist die Eisen-Protein-Bindung in der Milch zu locker, um solchen groben Fällungen mit ihren unvermeidlichen pH-Verschiebungen standzuhalten. Die Eiweißfraktionierung in der Milch nach Cohn stand uns leider nicht zur Verfügung.

Damit bot sich für unsere Arbeiten die besonders schonende *Eiweißseparierung mittels Elektrophorese* an. Wir benutzten zunächst die *Tiselius*-Apparatur. Die genaue Darstellung unseres methodischen Vorgehens und die Beschreibung der Ergebnisse im Detail soll an anderer Stelle erfolgen. Sie würde den Rahmen dieser Arbeit mehr zusammenfassenden Charakters sprengen. Darum sei hier nur soviel gesagt, daß sowohl in der Frauenmilch- als auch in der Kuhmilchmolke *praktisch nur im Komplex der sog. Immunglobuline* (= „Lactoglobulin"), *nicht aber im β-Lactoglobulin* (= „Lactalbumin") *Eisen zu finden war.*

Zur Sicherung dieser Ergebnisse, die infolge der Kompliziertheit der Methode nur in geringer Zahl anfielen, wurden entsprechende Untersuchungen mit Hilfe der *Papierelektrophorese von Milchen nach Zusatz von radioaktiven Eisen* getätigt. Über erste Ergebnisse dieser gemeinsam mit Horst durchgeführten Arbeiten wurde bereits berichtet (Horst u. Schäfer). Sie erbrachten eine *Bestätigung der obigen Feststellungen*: auch hier zeigte sich, daß das als $FeCl_3$ *zugesetzte Radioeisen* (100 γ-% Fe)

ausnahmslos *mit den Immunglobulinen*, nie mit dem β-Lactoglobulin im elektrischen Feld wanderte. Zwischen Frauenmilch und Kuhmilch, zwischen Magermilch und Molke, zwischen reifer Frauenmilch und Colostrum war in dieser Hinsicht kein Unterschied. Indem wir dies feststellen, setzen wir allerdings voraus, daß das, was wir Labmolke nennen, auch wirklich frei von Casein ist. Die Radioaktivität war nämlich nicht gleichmäßig über den Immunglobulinkomplex verteilt, sondern hatte ihren Gipfelpunkt in den relativ schnell wandernden Globulinen, nahe dem β-Lactoglobulin im Elektrophoresediagramm.

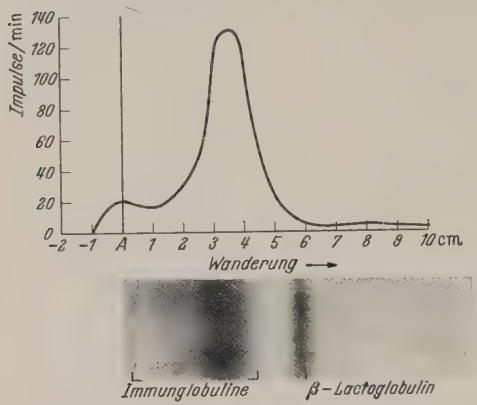


Abb. 4. Colostrummolke (Frauenmilch) im Elektrophoresediagramm nach Zusatz von $FeCl_3$, entsprechend 60 γ-% Fe und 0,5 mC Fe 59. Der untere Teil der Abbildung zeigt den Papierelektrophorese-streifen nach Eiweißfärbung, der obere die Verteilung der Aktivitäten auf dem Streifen.

Hier findet sich aber im Milchplasma eine der Caseinkomponenten, wie Schäfer 1950 auf Grund gemeinsam mit Karte durchgeführter Untersuchungen vortrug. Es wäre also theoretisch möglich — wenn auch nicht sehr wahrscheinlich —, daß in der Labmolke verbliebene Caseinreste das in vitro zugesetzte Radioeisen gebunden und bei der Elektrophorese transportiert haben. Zur Klärung dieser Frage sind weitere Untersuchungen vorgesehen. Auf alle Fälle aber zeigte sich in *keiner der zahlreichen Untersuchungen dieser Art* eine *Eisenbindung am β-Lactoglobulin bzw. Lactalbumin.*

Als letzte Methode einer schonenden Eiweißseparierung wurde die *Ultrazentrifugierung*[1] herangezogen.

Aus dem Seitzfiltrat (Entkeimungsfilter) von Frauenmilch, das alle Molkenproteine und ein Casein in klarer Lösung enthält, werden in der Ultrazentrifuge bei 50000 U/min zunächst die schweren Moleküle (Casein, Immunglobuline) abgeschleudert, während die leichteren β-Lactoglobulinmoleküle (= Lactalbumin) mit einem Molekulargewicht von ca. 39000 noch Stunden in der gesamten Flüssigkeit verteilt bleiben. Wird der Zentrifugenlauf mit dem analytischen Rotor nach etwa 4 Std unterbrochen, so finden sich Casein und 4 Immunglobuline im Bodensatz, während in der überstehenden Flüssigkeit (Überstand) lediglich das β-Lactoglobulin (= Lactalbumin) enthalten ist. Ausdialysiertes Seitzfiltrat von Frauenmilch mit bekanntem Eiweiß- und Eisengehalt wurde 5—5½ Std im präparativen Rotor der Phywe-Ultrazentrifuge nit 50000 U/min zentrifugiert. In dem vorsichtig vom Bodensatz abgeheberten Überstand wurden erneut Eisen- und Eiweißanalysen durchgeführt.

[1] Diese Versuche wurden durch das freundliche Entgegenkommen der Phywe in Göttingen ermöglicht. Wir danken auch an dieser Stelle dafür.

Der Vergleich der Eisen- und Eiweißwerte im Seitzfiltrat mit den Werten des Überstandes in 5 verschiedenen Frauenmilchfiltraten erlaubt bestimmte Schlüsse (Tabelle 4).

In den ersten 3 Filtraten von *Übergangsmilch* der Tabelle 4 liegen die Eisenwerte in dem Überstand (β-Lactoglobulin) relativ viel niedriger als die Eiweißwerte, d. h. das Eisen ist zum überwiegenden Teil mit dem Globulin abzentrifugiert worden. Soweit bringen also auch diese Untersuchungen eine Bestätigung der obigen Ergebnisse.

Tabelle 4. *Eisen- und Eiweißgehalt in den verschiedenen Fraktionen des Seitzfiltrates von reifer Frauenmilch und Colostrum nach Ultrazentrifugierung.*

	Stilltag	Gesamteiweiß i. Seitzfiltrat g-%	Gesamteiweiß i. Überstand g-%	Gesamteiweiß im Überstand in relativen Prozenten vom Gesamteiweiß des Seitzfiltrats	Eisengehalt des Seitzfiltrats γ-%	Eisengehalt des Überstands γ-%	Eisengehalt des Bodensatzes γ-%	Eisengehalt im Überstand in relativen Prozenten vom Eisengehalt des Seitzfiltrats
F.	8. Tag	0,73	0,34	47	61,8	9,2	—	15
H.	6. Tag	1,10	0,49	45	79,6	4,6	—	6
B.	9. Tag	0,94	0,40	43	81,8	22,3	172,9	27
S.	2. Tag	1,59	0,38	24	57,5	16,8	119,7	29
K.	2. Tag	1,28	0,43	34	63,0	30,0	120,0	48

In den beiden letzten Filtraten, die Colostrum vom 2. Tag zum Ausgang hatten, waren die Ergebnisse weniger klar. In beiden untersuchten Proben fand sich relativ mehr Eisen als Eiweiß im Überstand. Das würde besagen, daß im Colostrum nennenswerte Eisenmengen auch am β-Lactoglobulin gebunden sind. Wir wagen allerdings nicht, diesen an Zahl sehr geringen Ergebnissen Allgemeingültigkeit zuzusprechen. Einstweilen vermögen sie jedenfalls nicht, die Resultate der zahlenmäßig weit überlegenen Untersuchungen mittels Papierelektrophorese und Radioeisen (s. oben) zu entkräften. Zu gegebener Zeit wird hierzu nochmals Stellung zu nehmen sein.

Somit bleiben wir einstweilen bei der Auffassung, daß das proteingebundene Milcheisen an den Immunglobulinen hängt, und zwar offenbar an der Fraktion, welche nach dem β-Lactoglobulin am schnellsten im elektrischen Feld wandert (s. Abb. 4). *Doch bedarf dieser letztere Befund noch der Bestätigung.*

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Praktisch das gesamte Milcheisen ist durch 6 n HCl aus seiner Bindung zu lösen. Es ist also nicht nötig, das Veraschungseisen zu bestimmen. Besprechung *methodischer Fragen* bei der Bestimmung des säurelöslichen Eisens.

2. Die bisher vorliegenden Angaben über den *Eisengehalt der für die Säuglingsernährung in Betracht kommenden Milchen* und Milchmischungen sind — soweit solche überhaupt vorliegen — sehr widersprechend. Umfangreiche eigene Untersuchungen sollten zur Klärung beitragen. In der Frauenmilch war der Eisengehalt höher als in den untersuchten tierischen Milchen (Kuh, Schaf, Ziege). Im Laufe der Stillzeit sinkt jedoch das Frauenmilcheisen nicht unbeträchtlich ab (von 131 in den ersten Stilltagen auf 75 γ-% im 7.—12. Stillmonat). Dieses Absinken ist statistisch signifikant. Die Kuhmilch hatte durchschnittlich 67, die Schafmilch 64 und die Ziegenmilch 25 γ-%. Die Schleimabkochungen von Hafer, Gerste, Graupen- und Reiskörnern hatten bis auf die letztere relativ viel Eisen, demgemäß auch die übliche Halbmilch/Haferschleim (188 γ-%). Gleichwohl dürfte die Resorption aus dieser Nahrung gering sein, da der hohe Phosphatgehalt der Milch und der hohe Phytingehalt des Haferschleimes die Resorption hemmen. Das Eisen ist in der Sojamilch mit $>$ 1000 γ-% über 10mal so hoch wie in den Tiermilchen. Seine Nutzbarkeit wurde im Tierversuch (junge Ratten) erwiesen.

3. Die *Festigkeit der Bindung* nichtdialysablen Milcheisens ist gering. Sie ist durch 6 n HCl nahezu 100%ig zu lösen. 3 n HCl läßt das Milcheisen nur zu etwa 60% heraus.

4. Überraschenderweise finden sich auch in der *Rahmfraktion nennenswerte Eisenmengen*. Dieses Eisen scheint wirklich fettgebunden zu sein, denn es fand sich in etwa entsprechender Menge auch im veraschten Ätherextrakt von Frauen- und Kuhmilch. Das *übrige Eisen* findet sich fast quantitativ in der *Molke* wieder, dürfte also — da undialysabel — eiweißgebunden sein.

5. Das *proteingebundene Eisen* wandert bei der Elektrophorese in der Tiselius-Apparatur und bei der Papierelektrophorese nach Zusatz von Radioeisen nicht mit dem β-Lactoglobulin, sondern mit den sog. Immunglobulinen. Es ist allerdings nicht ganz ausgeschlossen, daß sich in diesem Komplex der Immunglobuline bei der Labmolke ein eisentransportierender Caseinrest verbirgt. Auch bei der Ultrazentrifugierung der Übergangs-Frauenmilch zeigte sich Immunglobulin- (oder Casein- ?)-Bindung des Eisens. Im Colostrum schien das Eisen am Immunglobulin *und* am β-Lactoglobulin (= Lactalbumin) zu hängen. Weitere Untersuchungen zur Frage der Proteinbindung des Milcheisens werden zu klären haben, ob die letzteren Resultate die an Zahl größeren Elektrophoreseergebnisse, welche in keinem Falle — auch nicht im Colostrum — eine solche zweifache Eisenbindung zeigten, zu entkräften vermögen.

Literatur.

Albers, H.: Eisen bei Mutter und Kind. Leipzig 1941. — Borngräber, E.: Diss. Göttingen 1951. — Dahl, S.: Nord. hyg. Tidskr. **1944**, H. 4. — Feuillen, Y. M., u. M. Plumier: Acta paediatr. (Stockh.) **41**, 138 (1952). — Heilmeyer, L., u.

K. Plötner: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937. — Horst, W., u. K. H. Schäfer: Klin. Wschr. **1953**, 791. — Klarczyk, H. O.: Diss. Hamburg 1954. — Krause, K.: Diss. Göttingen 1951. — Künkel, H. A., H. Maass, H. J. Schmermund u. H. Goldeck: Klin. Wschr. **1954**, 878. — Neuweiler, W.: Schweiz. med. Wschr. **1952**, 396. — Schäfer, K. H.: Mschr. Kinderheilk. **97**, 142 (1949); **99**, 69 (1951). — Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Erg. inn. Med. **4**, 705 (1953).

Professor Dr. K. H. Schäfer, Universitäts-Kinderklinik und Poliklinik, Hamburg, Martinistraße 52.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 514—530 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. W. Keller).

Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese der akuten Durchfallerkrankungen mit Ernährungsstörung*.

II. Mitteilung.

Von

W. Keller und P. Biesalski.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 11. März 1955.)

In einer Arbeit, die sich auf die Systematik der akuten Durchfallerkrankungen mit Ernährungsstörungen bezog, hat der eine von uns (Keller) bereits an Hand einer statistischen Übersicht zeigen können, daß die Zahl der dyspepsie-coli-positiven Fälle unter den Dyspepsien mit parenteralem Infekt wesentlich geringer ist, als unter denen ohne parenteralen Infekt. In einer weiteren Arbeit von Keller u. Marget konnte ein zahlenmäßig erweitertes Material von insgesamt 582 Dyspepsien[1] vorgelegt werden, aus dem prinzipiell das gleiche Resultat zu entnehmen war. Unter den Dyspepsien ohne parenteralen Infekt waren 43% Dyspepsie-Coli positiv und unter denen mit parenteralem Infekt 14,5%. Es ist nicht mehr notwendig, an dieser Stelle auf die statistische Sicherung und die Unterschiede zwischen aufgenommenen und Anstaltsdyspepsien einzugehen. Uns interessiert im Hinblick auf die folgenden Ausführungen nur der schon damals gezogene Schluß, „daß immerhin ein nicht unbeträchtlicher Teil der Dyspepsien zeitlich mit einem parenteralen Infekt zusammen aufgetreten ist und keine pathogenen E. Colitypen aufgewiesen hat." Dieser Satz enthält die *2 Feststellungen*, die heute noch als die einzigen sachlichen Unterlagen *für die Diagnose einer parenteral bedingten Dyspepsie* gelten können, nämlich, daß die *Durchfallerkrankung mit einem parenteralen Infekt zeitlich zusammenfallen* muß und daß gleichzeitig *im*

* Herrn Prof. Dr. H. Kleinschmidt zu seinem 70. Geburtstag gewidmet.

[1] *Anmerkung:* In der Arbeit von Keller u. Marget ist in der Tabelle 1 die Zahl 484 angegeben und nicht 582. Es handelt sich um ein Versehen bei der Drucklegung, das darauf zurückzuführen ist, daß die Zahlen von dem Stand bei der Manuskriptabgabe auf den Stand bei der Korrektur gebracht werden mußten. Dabei ist die Korrektur bei der Gesamtzahl in der Überschrift übersehen worden. Dagegen stimmen die Zahlen bei der Aufteilung, so daß Sinn und Wert der Tabelle dadurch nicht beeinträchtigt sind.

Stuhl keine pathogenen Colibakterien nachweisbar sein dürfen. Nur wenn diese beiden Voraussetzungen gegeben sind, wird man von einer parenteral bedingten Durchfallerkrankung sprechen können. Man muß sich dabei allerdings im klaren sein, daß damit ein Kausalzusammenhang zwischen dem parenteralen Infekt und der Durchfallerkrankung noch keineswegs bewiesen ist und daß ein positiver Coli-Befund das Vorliegen einer parenteral bedingten nicht unbedingt ausschließt, sondern nur die Diagnose unmöglich macht. Knopf hat vor kurzem noch als 3. Forderung hinzugefügt, daß der parenterale Infekt sich mindestens durch Fieber zu erkennen geben muß. Das ist vom rein klinischen Standpunkt aus vielleicht verständlich, aber vom theoretischen und damit in der Folge auch vom praktischen — wie wir sehen werden — nicht gerechtfertigt. Es gibt parenteral bedingte Dyspepsien, bei denen der Infekt keineswegs mit Fieber einherzugehen braucht. Es ist sogar mit guten Gründen zu vermuten, daß dies nicht selten zutrifft. Nur steht uns leider bis heute kein klinisches Merkmal oder eine Routine-Methode zur Verfügung, die uns die Diagnose einer solchen inapparenten Infektion bzw. eines parenteralen Infektes ohne Fieber gestatten würden. Deshalb sind Knopf und wir bei unseren bisherigen Feststellungen von der gleichen Basis ausgegangen. Wir haben lediglich betont, daß allen zahlenmäßigen Erhebungen zu dieser Frage trotz ihrer statistischen Signifikanz keine absolute Bedeutung zukommt, da sie zu sehr von zeitlichen und örtlichen Bedingungen abhängen, daß sie dagegen für ätiologische und pathogenetische Schlußfolgerungen zu verwerten sind. Im übrigen hat sich die Arbeit zunächst mehr mit den dyspepsie-coli-bedingten Durchfallerkrankungen beschäftigt, so daß die Frage der parenteral bedingten Durchfallerkrankungen — von dem Hinweis auf ihre sichere Existenz abgesehen — noch offen blieb. Es war mithin unsere Pflicht, auch dieser Frage noch etwas weiter nachzugehen.

Der eine von uns (Biesalski) hat inzwischen auf der Tagung der südwestdeutschen Kinderärzte in Mainz 1954 eine vorläufige Übersicht über unser Material der parenteral bedingten Durchfallerkrankungen gegeben, das wir im Folgenden in extenso mit einigen Erläuterungen und Ergänzungen vorlegen müssen. Es erscheint uns dies zur Förderung der Frage nach der Ätiologie wie auch der Pathogenese der akuten Durchfallerkrankungen um so wichtiger, als inzwischen in dieser Zeitschrift von Knopf eine Arbeit über die parenteral bedingten Dyspepsien erschienen ist, an die wir unmittelbar und unter Vermeidung von überflüssigen Wiederholungen anknüpfen können. Im wesentlichen — dies sei vorausgeschickt — decken sich unsere Beobachtungen mit denen von Knopf. Einzelne Abweichungen bestätigen das bereits Gesagte, daß es nämlich zeitlich und örtlich bedingte Abweichungen geben muß, die bei der Beurteilung der gesamten Frage zu berücksichtigen sind. Darauf

haben schon Ocklitz u. Schmidt besonders hingewiesen. Am deutlichsten zeigt sich dies bei der Beurteilung der schleichenden Nabelinfektion und der sogenannten okkulten Mastoiditis, so daß wir kurz darauf eingehen wollen.

Knopf bezeichnet die dyspeptische Verlaufsform der schleichenden Nabelinfektion als den „Prototyp" der parenteral bedingten Dyspepsien. Sicherlich mit Recht! Denn hier fallen alle Einwände, die immer gelegentlich gegen die Bedeutung der Mastoiditis für die Durchfallerkrankungen und Toxikosen gemacht wurden, weg. Eine Nabelinfektion kann nicht „sekundär" bei einer Dyspepsie oder gar durch einen Brechakt (Eigler) zustandekommen.

Knopf hat unter 25 Nabelinfektionen 16 solcher dyspeptischen Verlaufsformen beobachtet, wobei die Zahlen von 1950—1953 stetig abnahmen. Wir selbst haben in dem gleichen Zeitraum nur einige wenige, allerdings sichere Fälle gesehen. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß hierfür ganz konkrete örtliche Umstände maßgebend sind. Knopf meint, daß die Verhältnisse bei der okkulten Mastoiditis sehr viel undurchsichtiger liegen. Das ist nach unseren nunmehr über 10 Jahre sich erstreckenden Erfahrungen nicht zutreffend. Man muß sich nur intensiv genug mit diser Frage beschäftigen und das Material, das hierzu heute vorliegt, ist zahlenmäßig reichhaltiger und auch bei kritischster Sichtung ebenso beweisend. Dagegen sind seine Einwände gegen die Bezeichnung „okkulte Mastoiditis" nicht ganz unberechtigt und beschäftigen uns auch schon seit längerer Zeit, nachdem der eine von uns (B.) die röntgenologische Diagnostik der Osteomyelitis des Warzenfortsatzes soweit ausbauen konnte, daß eine Diagnostik solcher Prozesse sehr viel besser möglich ist als früher. Schon aus diesem Grunde ist die Bezeichnung „okkult" nicht mehr ganz am Platze. Man könnte in Analogie zu der de Rudderschen schleichenden Nabelinfektion besser auch von einer subchronischen oder „schleichenden Mastoidinfektion" sprechen. Diese Bezeichnung ist in mancherlei Hinsicht gerechtfertigter, denn was die Bewertung des otoskopischen Befundes betrifft, so ist dies nach unseren vielfältigen Erfahrungen eine reine Anschauungssache des konsultierenden Otiaters, ob er beim Säugling den Trommelfellbefund noch als im Bereich des Normalen gehörig oder schon als pathologisch ansieht. Alle Untersucher waren sich aber in den konkreten Fällen darüber einig, daß aus dem otoskopischen Befund allein und ohne Verbindung mit den dystrophischen Auswirkungen, den schweren intermediären Stoffwechselkrisen und intestinalen Symptomen niemals auf eine okkulte Mastoiditis hätte geschlossen werden können. Das ist aber das, was aus therapeutischen Gründen in erster Linie interessieren muß.

Was Knopf bei der schleichenden Nabelinfektion bereits betont hat, nämlich ihren zahlenmäßigen Rückgang, ist neuerdings auch von der okkulten Mastoiditis gesagt worden (Kleinschmidt). Wir können dies nur bestätigen, halten dies aber nicht etwa für einen stichhaltigen Einwand gegen diese Lehre. Das gleiche gilt nämlich auch von der manifesten Mastoiditis, von der kaum einer behaupten wird, daß es sie nicht gibt! Es gilt dies auch von der croupösen Pneumonie und — wie wir in der letzten Zeit festgestellt haben — von der coli-bedingten Dyspepsie (früher mehr als 33% gegenüber heute etwa 6% des gesamten Dyspepsie-Materials). Dieser Rückgang der Otitiden und Mastoiditiden ist neuer-

dings auch in einer Arbeit von Lüscher u. Gentinetta hervorgehoben worden. Die Ursache aller dieser Erscheinungen ist wohl zweifellos wenigstens zu einem Teil in der zunehmenden antibiotischen Therapie zu suchen; allerdings glauben wir, wenn wir unsere früheren Erfahrungen mit den jetzigen Beobachtungen vergleichen, daß sich möglicherweise auch das „Gesicht" gerade der sogenannten okkulten Mastoiditis gewandelt haben kann und daß infolge nicht ausreichender antibiotischer Therapie sich die chronisch schwelenden Prozesse, die uns auch zu der obigen Bezeichnung der „schleichenden" Mastoidinfektion Veranlassung gegeben haben, nicht nur häufiger als die akuten, sondern auch andersartiger bemerkbar machen, was auch die Beobachtungen von Thoenes u. Müller weiterhin bestätigen würde.

Damit kehren wir zu unserer anfänglichen Fragestellung zurück, die vor allem 2 Punkte zunächst klären sollte:

1. Welche zahlenmäßige Bedeutung in etwa die parenteral bedingten Durchfallerkrankungen gegenüber gleichartigen parenteralen Infekten ohne Durchfälle haben.

2. Ob es bestimmte Infektionen sind, die in besonderer Weise zu parrenteral bedingten Durchfallerkrankungen Veranlassung geben.

Die statistische Erfassung parenteraler Erkrankungen bei Säuglingen und die Aufgliederung in Infekte, die mit und in solche, die ohne Durchfallerkrankungen verliefen, ergab sich aus der Absicht, durch diese Gegenüberstellung zu einem bisher fehlenden zahlenmäßigen Überblick in dieser Frage zu kommen.

Methodik.

Wir gingen bei der Durchsicht von 3 Krankengeschichtsjahrgängen unserer *Säuglingsstationen* von den klinisch diagnostizierten *Grundinfekten* aus und nicht von den Durchfallerkrankungen, wie das Ocklitz u. Schmidt in ihrer Monographie taten. Aus der Statistik dieser Autoren läßt sich trotz Unterteilung in verschiedene Krankheitsgruppen eine pathogenetische Bedeutung der parenteralen Grundinfekte für die erfaßten Durchfallsstörungen deshalb schwer herauslesen, weil die im gleichen statistischen Zeitraum vorgekommenen Grunderkrankungen *ohne* gleichzeitige Durchfallserkrankungen nicht mit aufgenommen und den anderen Fällen gegenüber gestellt wurden. Die Begrenzung eines Zeitraumes von 3 Jahren ergab sich daraus, daß wir bei allen Säuglingsdurchfällen seit dieser Zeit regelmäßig *Stuhluntersuchungen* auf pathogene Colitypen im eigenen Laboratorium vornahmen. Außerdem wurde auch auf andere darmpathogene Keime (Salmonellen, Shigellen, enterotoxische Staphylokokken) im Stuhl geachtet und zwar in allen Fällen. Wir können also sagen, daß Durchfallerkrankungen rein enteral-infektiöser Ätiologie, wenn man von den heute noch weniger bekannten und erforschten Erregern (Braun) absieht, in unserer Statistik jedenfalls nicht in nennenswertem Maße enthalten sind. Etwaige dadurch bedingte Fehler fallen sowieso nicht sonderlich in das Gewicht, weil alle diese Zahlen ja keinen absoluten Wert besitzen und — wie schon gesagt — örtlichen sowie zeitlichen Schwankungen unterworfen sind.

Es wurde auch bei uns streng darauf geachtet, daß ein *klarer zeitlicher Zusammenhang zwischen Grundinfekt und Durchfallerkrankung* bestand und zwar so, daß eine

„parenteral ausgelöste Dyspepsie" nur dann aufgenommen wurde, wenn diese mit oder kurz nach Auftreten der ersten klinischen Symptome des Infektes, in erster erster Linie des Fiebers, zu verzeichnen waren. Wir haben auch nur diejenigen Krankengeschichten verwertet, aus denen einerseits die klinisch einwandfreie Diagnose des parenteralen Infektes mit Fieber und andererseits das Bestehen einer Dyspepsie mit hinreichender Sicherheit entnommen werden konnte. Ein oder zwei schleimdurchsetzte Stühle wurden nicht gleich als „Durchfallerkrankung" bezeichnet.

Hinsichtlich der in der Zusammenfassung aufgeführten Diagnosen bedarf nur die erste *Gruppe der Grippeinfekte* einer Erklärung. Was noch heute in der Kinderheilkunde unter der Bezeichnung „grippaler Infekt" zusammengefaßt wird, ist leider ein großer Sammeltopf ätiologisch völlig uneinheitlicher Erkrankungen, die wenigstens in unserem Falle lediglich das eine gemeinsam haben, daß es sich um klinisch mit einer entzündlichen trockenen oder katarrhalischen Alteration der Schleimhäute der oberen Luftwege einhergehende Erkrankungen handelte, die aber keine Anzeichen einer eitrigen oder bakteriellen Komplikation erkennen ließen. Sobald dies der Fall war, wurde die Erkrankung als eitrige Otitis, Rhinitis oder Tonsillitis, Bronchitis, Pneumonie, Empyen usw. bezeichnet. Daß eine solche Beurteilung ohne exakte virologische oder serologische Diagnostik sehr stark mit subjektiven Momenten, mit Irrtümern oder auch mit Täuschungen belastet ist, ist ohne weiteres klar. Im Zeitraum der Untersuchungen war aber eine andere Beurteilung kaum möglich und für die Beantwortung unserer Fragestellungen ist sie vorläufig auch genügend. Wir erstreben weniger absolut feststehende Zahlen oder Tatsachen als *leitende Gesichtspunkte* für eine weitere Forschung. Man wird aber keinen sehr großen Fehler begehen, wenn man annimmt, daß in der Gruppe der „Grippeinfekte" im wesentlichen *Virusinfektionen* des oberen Respirationstraktus erfaßt wurden. Solche Infekte sind keineswegs nur durch Vertreter der Grippe bzw. Influenza-Viren hervorgerufen. Sie sind es außerhalb von Epi- und Endemien wahrscheinlich überhaupt nicht. Vielmehr kommen dafür andere Viren in Frage, so vor allem Viren der ARD-Gruppe, das Common cold-Virus und andere noch unbekannte Vertreter, wie dies für den augenblicklichen Stand am besten in der Monographie von Stuart-Harris dargestellt ist (siehe auch Vivell). Die von uns registrierten Fälle traten zu einem größeren Teil im Rahmen von Hausepidemien auf, die ihrerseits wieder meist kleineren oder größeren Grippewellen in Freiburg und Umgebung zugeordnet waren. Die in der Gruppe II und III aufgeführten Krankheiten mögen zum Teil wohl auch als bakterielle Sekundärinfektionen auf dem Boden eines derartigen Virusinfektes zustandegekommen sein. Jedenfalls haben sie aber dann rasch einen selbständigen Charakter oder sozusagen die klinische Führung übernommen. Und darauf kommt es uns — wie wir noch sehen werden — im wesentlichen an.

Die folgende Tabelle gibt eine möglichst einfach gehaltene Aufgliederung von 466 parenteralen fieberhaften Infekten nach den eben skizzierten Gesichtspunkten.

Sieht man sich die einzelnen Gruppen nach dieser zahlenmäßigen Aufgliederung an, dann fällt auf, daß bei den Grippeinfekten die Fälle *mit* Dyspepsie etwa so zahlreich sind wie die *ohne* Dyspepsie bzw. Durchfallerkrankung. Demgegenüber ist bei allen anderen Gruppen dieses Verhältnis zu Gunsten der Nicht-Dyspepsiefälle erheblich verschoben, so daß allein in 3 Gruppen (II, III, IV) die Relation etwa 1:10 ist, d. h. daß von 11 schweren Lungenaffektionen nur ein Säugling durchfällige Stühle aufweist. Wenn wir die Verhältniszahlen der Grippefälle den Zahlen aller anderen Gruppen gegenüberstellen, so ergibt sich Folgendes:

„Grippe"-Infekte (I)	*Alle anderen parenteralen Infekte* (II—IV)
101:91	30:244
(1,0:0,9)	(1:8)
mit : ohne Dyspepsie	mit : ohne Dyspepsie

Bei den Grippeinfekten hat also jedes zweite Kind eine Dyspepsie, während bei allen anderen Erkrankungen nur jedes neunte Kind Durchfallerkrankungen zeigt. Berücksichtigt man die erwähnte Möglichkeit bzw. die Wahrscheinlichkeit, daß in den Gruppen II und III nicht nur

Tabelle 1. *Statistische Aufgliederung von 466 parenteralen Infekten der Universitäts-Kinderklinik, Freiburg.*

I	*Grippeinfekte*	(Fieberhafte, z. T. mit katarrhalischen Symptomen einhergehende Infektionen der oberen Luftwege).
		mit Dyspepsie 101
		ohne Dyspepsie . . . 91
II	*Pneumonien, Bronchopneumonien, Bronchitiden, Pleuritiden, Empyeme*	
		mit Dyspepsie 12
		ohne Dyspepsie . . . 127
III	*Akute eitrige Otitiden, Rhinitiden, Tonsillitiden*	
		mit Dyspepsie 3
		ohne Dyspepsie . . . 38
IV	*Meningitiden, Encephalitiden und andere cerebrale Prozesse*	
		mit Dyspepsie 4
		ohne Dyspepsie . . . 25
V	*Eitrige Hauterkrankungen, Verbrennungen*	
		mit Dyspepsie 4
		ohne Dyspepsie . . . 37
VI	*Schwere eitrige Prozesse*	
		mit Dyspepsie 7
		ohne Dyspepsie . . . 17

rein bakterielle oder eitrige Erkrankungen enthalten sind, sondern vielfach ein grippaler Infekt als Schrittmacher vorausgegangen ist, dann wird verständlich, daß ein Teil dieser Fälle mehr der Gruppe I, ein Teil mehr den Gruppen II—IV entspricht und das Verhältnis dann nicht so klar zur Darstellung kommt wie bei Gegenüberstellung der Gruppen I und II—IV. Das Verhältnis der Grippe und grippe-abhängigen Erkrankungen (I—II) *mit* Dyspepsie zu den Fällen, die in den gleichen Gruppen *ohne* Dyspepsie verliefen, beträgt dann 116:256, d. h. 1,0:2,2 und steht damit noch immer in starkem Gegensatz zu den anlogen Verhältniszahlen aller anderen parenteralen Erkrankungen (IV—VI), nämlich mit 15:79, d. h. 1,0:5,3.

Die bekannte Erfahrungstatsache, daß ein Kind desto eher zu Durchfällen neigt, *je jünger* es ist, findet für die enteral-infektiösen Durchfallerkrankungen ihre Bestätigung in den Zusammenstellungen von Braun-Ocklitz u. Schmidt, Keller u. Marget. Auch bei der Durchsicht dieser

Krankengeschichten fiel auf, daß die parenteral ausgelösten Durchfallerkrankungen einen altersbedingten Häufigkeitsgipfel zeigten. Am sinnfälligsten war diese Tatsache bei den schweren eitrigen Prozessen und den eitrigen Hauterkrankungen insofern zu erkennen, als die wenigen dabei aufgetretenen Durchfälle nur Kinder unter einem Monat betrafen und zwar bezog sich dies gerade auf die Osteomyelitiden, die Nabelinfektionen und Speicheldrüseneiterungen mit septischem Verlauf (!), d. h. auf Erkrankungen, die bei der hohen Integration des jungen Säuglings (v. Pfaundler) von vornherein als schwere hämatogene Disseminationen aufzufassen waren (Richarz u. Marget sowie Marget u. Richarz). Bei der Osteomyelitis des Warzenfortsatzes spielen sowohl das Alter als die häufig vergesellschaftete Grippeinfektion eine Rolle. Welche Bedeutung diese Beobachtung hat, werden wir später noch sehen. Die altersmäßige Aufgliederung der Grippeinfekte, die hier am meisten interessieren, zeigt, daß die Verhältniszahl 101 (mit Dyspepsie) :91 (ohne Dyspepsie) sich ganz erheblich dann verschiebt, wenn wir 2 Altersgruppen voneinander trennen, nämlich diejenigen Säuglinge, welche jünger und diejenigen, welche älter als 4 Monate bei Beginn des Grippeinfektes waren. Es ergeben sich dabei folgende Zahlen:

Grippeinfekte *mit* Dyspepsie	unter 4 Monaten	70
	über 4 Monaten	31
Grippeinfekt *ohne* Dyspepsie	unter 4 Monaten	13
	über 4 Monaten	78

Mit anderen Worten: Bei Kindern unter 4 Monaten verlaufen Grippeinfekte in der weit überwiegenden Zahl der Fälle mit Durchfallerscheinungen, während jenseits der 4-Monatsgrenze dieses Verhältnis praktisch umgekehrt ist. Diese Zahlen werden desto eindrucksvoller, je größer der zeitliche Abstand von der 4-Monatsgrenze nach oben und nach unten hin ist. Bei den eitrigen Erkrankungen sind sie nicht groß genug, um einigermaßen signifikante Werte zu erhalten. Wesentlich ist nur die Tatsache, daß die wenigen dabei aufgetretenen Durchfälle die oben schon genannten Fälle betrafen. Diese Erfahrungen decken sich offenbar mit den Beobachtungen von Shanks u. Studzinski über die parenterale Infektion. Sie schreiben wörtlich: 'One has the impression that parenteral diarrhoea often resolves itself into mild diarrhoea in an infant with a cold in the head. Moreover, wether or not an infant has a cold in the head is often a moot point ... It is remarkable how seldom severs parenteral infections such as meningitis or primary pneumonia are associated with diarrhoea."

Nach diesen Ermittlungen können unsere eingangs gestellten Fragen sehr eindeutuig beantwortet werden, nämlich dahingehend, daß

1. den parenteral bedingten Durchfallerkrankungen auch heute noch eine zahlenmäßig sehr große Bedeutung zukommt, daß aber das Ver-

hältnis von Infekten *mit* Durchfallerkrankung zu Infekten *ohne* Durchfallerkrankung keineswegs immer ein gleiches ist, sondern neben den schon erwähnten zeitlichen und örtlichen Bedingungen weitgehend von der *Art des Infektes* und von dem *Alter des Säuglings* abhängig ist;

2. offensichtlich die *Viruserkrankungen* des oberen Respirationstraktes, wenn auch nicht ausschließlich, so doch in einer bevorzugten Weise zu den „parenteral bedingten Durchfallerkrankungen" Veranlassung geben. Nur unter besonderen Voraussetzungen, wie z. B. bei ganz jungen Säuglingen im ersten Lebensmonat, scheint dies häufiger auch bei bakteriellen Erkrankungen der Fall zu sein.

Tritt während eines Infektes eine Durchfallerkrankung auf und ist der Stuhl *coli-positiv*, d. h. enthält er pathogene Colibakterien, dann sind auch wir geneigt, dem Bacillenbefund in ätiologischer Hinsicht eine wesentlich größere Bedeutung beizumessen als dem parenteralen Infekt. Er mag vielleicht in einzelnen Fällen eine auslösende Rolle spielen, wenn es sich um eine quantitativ und qualitativ leichte enterale Coliinfektion handelt. Bei jeder einigermaßen massiven Infektion ist eine solche Annahme überflüssig.

Diese Auffassung wird nicht dadurch widerlegt, daß man auf einer Stationgelegentlich mehrere Säuglinge findet, die in ihrem Stuhl pathogene Colibakterien haben, ohne an einer Durchfallerkrankung zu leiden. Inapparente Infektionen sind heute eine so geläufige Tatsache, daß sie nicht mehr gegen die pathogene Bedeutung eines Erregers angeführt werden können. Warum dies so ist, gehört nicht in den Rahmen unseres Themas.

Dagegen erhebt sich zwangsläufig aus unseren Feststellungen eine andere Frage:

Wie soll man sich die deutliche Bevorzugung sogenannter grippaler Infekte bei den parenteral bedingten Durchfallerkrankungen erklären?

Und die weitere Frage: Lassen sich daraus pathogenetische Schlüsse hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen parenteralen Infekten und Durchfallerkrankungen ziehen?

So naheliegend beide Fragen sind, so leicht beim ersten Auftreten auch ihre Lösung zu sein scheint, so schwierig ist sie bei näherem Zusehen. Denkt man an Vorstellungen, die früher schon einmal Bessau geäußert hat, so könnte man meinen, daß alle „Erreger", die „grippale Infekte hervorrufen, „Katarrh"erzeugende Erreger sind. Was liegt also näher als anzunehmen, daß sie nicht nur einen Katarrh der Schleimhäute des Respirationstraktus, sondern ebenso auch einen der Darmschleimhaut hervorzurufen vermögen und es sich mithin eigentlich gar nicht um einen „parenteral" bedingten Durchfall, sondern um eine echte enterale Infektion handelt, die nur durch die Mitbeteiligung des Respirationstraktus als grippaler „parenteraler" Infekt getarnt ist. Oder — pathogenetisch etwas komplizierter — daß der Katarrh-erzeugende Erreger zumindest die Funktionen der Darmschleimhaut so schädigt, daß es infolgedessen zu einer

Verdauungsstörung und anschließend zu einer endogenen Dünndarminvasion kommt, die nun ihrerseits erst den Durchfall auslöst. Wir lehnen diese Vorstellung zwar nicht als unmöglich ab, glauben aber nicht, daß sie für die Mehrzahl der Fälle zutreffend ist.

Die für den Sammelbegriff „grippaler Infekt" in Frage kommenden Viren beschränken sich auch keineswegs auf Vertreter der Grippeviren, sondern umfassen noch zahllose andere Virusarten, die zum Teil bekannt, zum Teil aber noch nicht bekannt sind, keineswegs aber immer „katarrherzeugend" sind. Warum wir diesen Standpunkt einnehmen, hat aber noch 2 weitere Gründe, die sich aus den neueren Ergebnissen der Virusforschung einerseits, der Stoffwechselforschung beim Säugling andererseits ergeben. Diese Gründe sind kurz folgende:

1. Auch wenn solche Viren eine scheinbar lokalisierte Organerkrankung hervorrufen, pflegt dieser doch eine mehr oder minder lange Generalisierungsperiode oder sogenannte virämische Phase vorauszugehen, wobei zu bedenken ist, daß alle Viren für ihre Existenz und gar für ihre Reduplikation im Organismus unter allen Umständen auf ein Eindringen in die affinen Zellen angewiesen sind.

2. Alle diese Infekte rufen, wie dies erstmals durch die exakten Untersuchungen von Droese und nun auch durch ergänzende Untersuchungen an unserer Klinik (Krainick u. Debatin) bestätigt werden konnte, mehr oder minder differente Störungen im Zellstoffwechsel einzelner Organe bzw. im intermediären Stoffwechsel hervor, die ihrerseits wieder ganz allgemein gesprochen „Verdauungsstörungen" und damit eine Durchfallerkrankung zur Folge haben können.

Der *erste* Grund bedarf keiner weiteren Erläuterung, der *zweite* nur insofern, als damit angedeutet werden sollte, daß bei einer Virusinfektion durch die rasche Generalisierung schon vor dem Auftreten klinisch manifester und mehr lokalisierter Erscheinungen eine Beteiligung des ganzen Organismus oder zumindest zahlreicher Organe oder Organsysteme mit Schädigung wichtiger oder integrierender Zellfunktionen sehr viel leichter möglich ist als bei bakteriellen Infektionen, die häufiger mehr einen lokalisierten Charakter tragen. Nur im ganz jungen Säuglingsalter, das sich durch eine besonders hohe Integration auszeichnet, oder bei bestimmt gearteten Infekten, ist eben durch diese Eigenschaften der gleiche Tatbestand gegeben. Es versteht sich von selbst, daß dieser Vorgang keine strenge Allgemeingültigkeit beanspruchen kann. Es gibt auch bakterielle und toxische Fernwirkungen *vor* einer eigentlichen lokalen Manifestation, abgesehen von den Folgen, die jeder Infekt, gleichgültig welcher Art, auf den Organismus und bestimmte Organsysteme — wir erinnern nur an das Hypophysen-NNR-System — hat. Hier kommt es uns aber lediglich auf das Überwiegen virusbedingter Infekte und auf ganz bestimmte Auswirkungen an, auf die wir nun bei Besprechung des *dritten* Grundes etwas

näher eingehen müssen, da dies zum Verständnis unserer Auffassung der Pathogenese der parenteral bedingten Dyspepsie unerläßlich ist.

Die in dieser Hinsicht richtungweisenden Untersuchungen finden sich in einer Arbeit von Droese über die Fettoleranz der Säuglinge. Er stellt zunächst fest, daß der bei Ernährungsstörungen bestehenden Fettoleranz eine Erniederigung des Gallensäuregehaltes im Duodenalsaft entspricht. Im Rahmen seiner Untersuchungen waren auch parenteral bedingte Dyspepsien miteinbezogen und in allen diesen Fällen konnte eine Gallensäureerniedrigung im Duodenalsaft gefunden werden. Droese sieht in den erniedrigten Gallensäurewerten den Ausdruck einer intermediären Stoffwechselstörung oder etwas präziser ausgedrückt das Zeichen einer Schädigung der Leberzellenfunktion mit Störung der Gallensäurebildung und macht letztlich für sie die herabgesetzte Fettoleranz bei infektiösen Erkrankungen verantwortlich. Es ist nun interessant, daß diese Störung so gut wie nur bei den sogenannten banalen Grippen beobachtet wird, daß aber gerade die Säuglinge, bei denen man hinsichtlich Schwere der Erkrankung und Fieberdauer sie hätte erwarten sollen, davon frei bleiben. Meist sind die letzteren keine Viruserkrankungen! Es bestätigt dies die alte schon von Kleinschmidt mit seiner Buttermehlnahrung gemachte Erfahrung, daß sie bei eitrigen Erkrankungen meist gut vertragen wird und außerdem die klinische Tatsache, daß sich gerade die scheinbar harmlosen „grippalen" Infekte durch eine besondere Fettintoleranz und damit Neigung zum Auftreten von Durchfällen auszeichnen. Dabei muß berücksichtigt werden, daß diese Untersuchungen sich ja nur auf einen einzelnen Funktionsausfall erstreckten und daß ähnliche Störungen auf allen anderen Stoffwechselgebieten, also besonders dem Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Elektrolytstoffwechsel fast mit Sicherheit anzunehmen sind. Nur würden wir unsere Hypothese naturgemäß nicht auf diese an einer relativ geringen Zahl von Säuglingen erhobenen Befunde stützen, wenn nicht Droese selbst und in der Zwischenzeit auch Debatin u. Krainick an unserer Klinik noch weitere nicht nur bestätigende, sondern auch ergänzende Feststellungen gemacht hätten. Droese hat darüber auf der Wissenschaftlichen Ausstellung in Essen zusammen mit Stolley berichtet. Es handelt sich dabei um Fett-, Fettsäuren- und Phosphatidbilanzuntersuchungen an toxischen, dyspeptischen und infektkranken Säuglingen. Sie zeigen, daß die Resorptionskoeffizienten[1], d. h. die Differenz zwischen Aufnahme und Ausscheidung in Prozent der Aufnahme ein sehr empfindlicher Maßstab für die Fettoleranz sind. Bei längerfristigen

[1] Ich gebrauche den Ausdruck von Droese, obgleich er nach dessen eigener Ansicht leicht mißverständlich ist, da die Größe dieses Resorptionskoeffizienten garnichts über das Ausmaß der Resorption aussagt, sondern im Grunde ein Maß für die Leistungsfähigkeit des intermediären Stoffwechsels darstellt. De Rudder hat den Ausdruck „Fettbilanzkennzahl" vorgeschlagen.

Untersuchungen zeigt sich nun, daß bei infektkranken Säuglingen die Kurven der *Resorptionskoeffizienten schon vor der Fieberperiode zu sinken beginnen und sich erst langsam nach der Fieberperiode wieder der Norm nähern*, und zwar auch dann, wenn der betreffende Säugling keinerlei Durchfallserscheinungen aufzuweisen hatte. Bei toxischen und dyspeptischen Säuglingen kam es, wenn auch gradmäßig verschieden, zu den

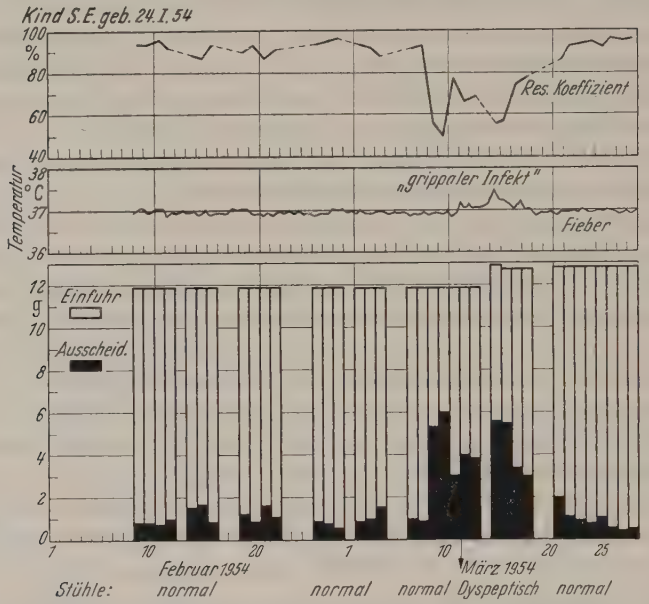


Abb. 1a zeigt daß die Kurve des Resorptionskoeffizienten als Ausdruck einer vorhandenen intermediären Stoffwechselstörung schon *vor* Auftreten des Fiebers bei einem parenteralen Infekt zu sinken beginnt. Erst während der fieberhaften Periode setzen Durchfälle ein. (Gesamtfettbestimmung nach der Methode von van de Kamer).

gleichen Bilanzstörungen. Dabei darf vorausgesetzt werden, daß die im Stuhl erscheinenden Fette und Lipoide nicht etwa der Resorption entgangen sind, sondern im wesentlichen aktiv aus dem Stoffwechsel *in den Darm sezerniert* werden. Der Gehalt des Stuhles an Fett, Fettsäuren und Phospholipoiden stellt damit einen Maßstab für den intermediären Fettstoffwechsel dar. Zu den gleichen Resultaten ist — wie schon erwähnt — Debatin u. Krainick an unserer Klinik bei seinen Fettbilanzuntersuchungen bei parenteral bedingten Durchfallerkrankungen gekommen. Wir zeigen aus seiner Arbeit 2 Kurven, die dies anschaulich erkennen lassen.

Es ist auch bei diesen Beobachtungen ganz besonders bemerkenswert, daß diese „Bilanzstörung" bei den sogenannten „grippalen" Infekten in Erscheinung trat und gerade bei eitrigen nicht zu beobachten war und daß sie eintritt, ganz gleichgültig, ob der Säugling Durchfälle hat oder

nicht, ja offenbar auch dann, wenn er nicht einmal Fieber, sondern nur diskrete klinische Symptome aufzuweisen hat. Gerade diese Tatsache scheint uns aus mehreren Gründen wichtig zu sein. Wenn also DROESE schreibt, daß „das Absinken der Resorptionskoeffizienten bei den infektkranken Säuglingen ohne klinisch nachweisbare Ernährungsstörung (d. h. in diesem Falle Durchfallerkrankung) darauf hindeutet, daß bei den parenteralen Ernährungsstörungen (Durchfallerkrankungen) die inter-

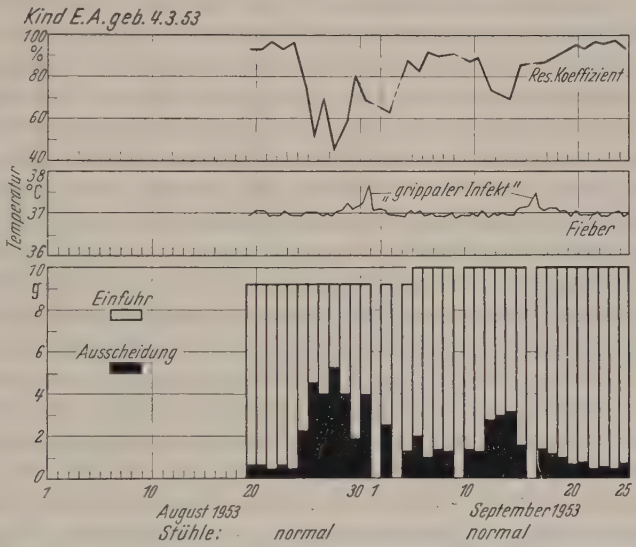


Abb. 1b zeigt, daß das beginnende Sinken der gleichen Kurve schon vor dem grippalen Infekt nicht immer auch von einer Toleranzstörung, geschweige denn von einer Durchfallerkrankung begleitet zu sein braucht. Beide Kurven aus der Arbeit von DEBATIN u. KRAINICK.

mediäre Stoffwechselstörung und nicht die Verdauungsstörung im Darm das Primäre ist", so ist dies zweifellos richtig. Diese Formulierung läßt aber nicht erkennen, daß bei den parenteral bedingten Durchfallerkrankungen zwar die intermediäre Stoffwechselstörung der Verdauungsstörung und Durchfallserkrankung zeitlich und pathogenetisch vorangeht, aber dieser in jedem Falle die Infektion. Eine Systematik muß sich deshalb, wenn irgend möglich, nach der Ätiologie im Sinne der *primären* Ursache richten und kann nicht einen beliebigen Punkt der Pathogenese herausgreifen, auch dann nicht, wenn dieser sehr wichtig erscheint. In einer pathogenetischen Kette ist jedes Glied gleich bedeutsam. Und unter den Ursachen ist diejenige entscheidend, ohne die der ganze Prozeß nicht in Gang kommen kann. Für das Zustandekommen einer tuberkulösen Erkrankung mag maßgebend sein was will. Ohne den Tuberkelbacillus geht es nicht und zu einer parenteral bedingten Durchfallerkrankung kommt es nicht ohne die primäre Infektion. Und da wir heute wissen, daß viele

Infektionen und besonders Virusinfektionen klinisch auch hinsichtlich des Fiebers inapparent verlaufen können, so neigen wir zu der Ansicht, daß nicht selten Ernährungsstörungen, die mangels infektiöser Symptome bebesonders des Fiebers als „alimentär" bedingt angesehen werden, in Wirklichkeit parenteral bedingte intermediäre Stoffwechselstörungen, Verdauungsstörungen, Durchfallerkrankungen und schließlich Ernährungsstörungen sensu strictiori sind. Ihre sogenannte „Toleranzstörung" war eben das einzige erkennbare Zeichen der sonst inapparenten Infektion und auf dieser Voraussetzung kommt sehr leicht eine Durchfallerkrankung zustande. Daß solche inapparenten Virusinfektionen sehr viel häufiger vorkommen müssen, ist nicht nur ein logisches Postulat, das sich schon aus den von Keller u. Vivell veröffentlichten Durchseuchungskurven ergab. Es ist heute durch den Sabin und seinen Mitarbeitern gelungenen Nachweis des häufigen Vorkommens der HE-Viren (human enteric viruses) bei gesunden Kindern nahezu als bewiesen anzusehen. Denn was für die HE-Viren gilt, was für die zahlreichen Orphan- und Coxsackie-Viren im Rahmen der Poliomyelitisforschung gilt, das ist für die Viren, die Erkrankungen bzw. Infektionen des oberen Respirationstraktus hervorrufen, in ähnlicher Weise anzunehmen, wie dies auch den neueren Untersuchungen von Kjellén zu entnehmen ist. Die pathogenetische Folge für die parenteral bedingten Durchfallerkrankungen stellt sich also folgendermaßen dar:

Parenterale Infektion → *intermediäre Stoffwechselstörung* → *Verdauungsstörung* → *endogene Dünndarminvasion* (nur in schweren Fällen) → *Durchfallerkrankung* → und schließlich *Ernährungsstörung*, die erst als Toleranzschädigung, dann als *Gedeih- und Ansatzstörung* klinisch in Erscheinung tritt.

Ergänzend ist in dieser Reihenfolge hinzuzufügen, daß die Toleranzschädigung als rein funktionelle Störung schon in der Periode der intermediären Stoffwechselstörung auftreten kann, aber wie wir gezeigt haben, nicht apparent sein muß.

So wichtig und für unsere Denkweise entscheidend die Konzeption des Begriffes „Ernährungsstörung" im Sinne Czernys war, so muß es doch nachdenklich stimmen, daß dieser Begriff in der gesamten internationalen Literatur keine Resonanz gefunden hat. Man kennt dort keine „akute Ernährungsstörung", sondern nur Durchfallerkrankungen bzw. Diarrhoen und ähnliche Bezeichnungen. Gewiß übersieht diese rein symptomatische Bezeichnung, daß die Durchfälle zwar nicht in allen, aber in vielen Fällen nur sozusagen die letzte Konsequenz wichtiger Vorgänge sind, die ihnen vorausgehen und daß diesen Vorgängen eine viel allgemeinere Bedeutung zukommt. Der uns geläufige Ausdruck „akute Ernährungsstörung" übersieht aber auch etwas: Daß nämlich diese Ernährungsstörung" zunächst einmal nur eine Stoffwechselstörung ist. Diese Störung betrifft u. U. nur Leistungsstörungen der Zelle, z. B. die Synthese

von Gallensäuren durch die Leberzellen. Das braucht aber noch keine „Ernährungsstörung" der Zelle zu sein. Zu dieser kommt es, wenn überhaupt, erst in der Folge. Diese Stoffwechselstörung oder Stoffwechselkrise — und das ist das zweite, das in der Bezeichnung „akute Ernährungsstörung" nicht zum Ausdruck kommt —, hat immer ihrerseits wieder eine Ursache. In unserem Falle ist das der parenterale Infekt. Diese Tatsache halten wir doch für entscheidend. Die Toleranz eines völlig gesunden Säuglings ist sehr groß. So groß, daß eine klinische Toleranzüberschreitung immer den Verdacht erwecken muß, daß die dargebotene Nahrung zwar die manifestierende Ursache, aber nicht der eigentliche Grund für die Toleranzschädigung ist. Der ist in den akuten und den subchronischen Fällen wohl immer in einer Infektion, in den anderen Fällen aber in einer sich über mehr oder minder lange Zeit erstreckenden Fehlernährung quantitativer oder qualitativer Art zu erblicken. Die Bezeichnung übersieht aber noch weiterhin, daß bei den sicher enteralen Infektionen, wie z. B. denen durch pathogene Colibakterien der Verdauungsstörung und der Durchfallerkrankung *keine* intermediäre Stoffwechselstörung im Sinne Czernys vorausgeht, sondern immer nur nachfolgt. Wir müßten also dann logischerweise diese Erkrankung aus den Ernährungsstörungen herausnehmen, wo sie bisher immer in deutschen Lehrbüchern zu finden waren und u. E. deshalb mit Recht, weil sie nicht nur wegen der Durchfälle, sondern auch wegen der fast unvermeidlich folgenden intermediären Stoffwechselstörung besonders im Wiederholungsfalle immer in eine Ansatz- bzw. Gedeihstörung ausliefen, also in eine Ernährungsstörung sensu strictiori. Nehmen wir sie aber nicht heraus, dann müßte man ebenso konsequenterweise auch alle anderen nicht enteralen Infektionen ohne Durchfall als „Ernährungsstörungen" bezeichnen, was sie tatsächlich mit ebenso großem Recht sind, wie die Colienteritis eine Infektionskrankheit ist. So weit läßt sich aber der Begriff „Ernährungsstörung" wieder nicht ausdehnen, wenn er nicht an Evidenz und Klarheit verlieren soll.

Was ist nun der Sinn dieser Ausführungen?

Sehr einfach der, daß wir in der Lehre wie auch in der Systematik der Ernährungsstörungen nicht ohne eine Konvention auskommen. Diese Konvention muß aber so beschaffen sein, daß sie dem Schüler und dem praktischen Arzt etwas Verständliches sagt, d. h. sie muß sich vom klinischen Standpunkt aus gesehen an ein *Hauptsymptom*, in diesem Falle die Durchfälle, halten und vom systematischen Standpunkt aus an die Ätiologie im Sinne der primär auslösenden Ursache. Aus diesen Überlegungen heraus hat der eine von uns bereits vorgeschlagen, von „akuten Durchfallerkrankungen mit Ernährungsstörungen" zu sprechen. Sinngemäß muß dann die Einteilung in „akute" und „chronische" Ernährungsstörungen fallen, denn sie läßt sich in der Tat vom praktischen und auch vom wissenschaftlichen Standpunkt aus den genannten Gründen

nicht rechtfertigen. Man sollte nur von „*Ernährungsstörungen*“ sprechen, wobei dieser Begriff durchaus im Sinne Czernys in seiner integrierenden Bedeutung für die gesamte Säuglingsheilkunde bleibt. Ist eine solche Ernährungsstörung ohne die Intervention eines Infektes von Durchfällen begleitet, so kann man, wenn man will, in solchen Fällen von einer Ernährungsstörung mit Durchfällen oder wie bisher von einer Dystrophie mit Dyspepsie sprechen. Wir halten es nicht für dringend notwendig, denn die Ernährungsstörung beinhaltet jederzeit die Möglichkeit des Auftretens von Durchfällen, da sie ja in diesen Fällen immer von intermediären Stoffwechselstörungen begleitet ist. Dieser Vorschlag würde einen gewissen Angleich an die international übliche Auffassung bzw. Nomenklatur darstellen ohne den in der Tradition und Geschichte der deutschen Pädiatrie bisher bewährten und auch berechtigten Gesichtspunkten untreu zu werden.

Auf die therapeutischen Konsequenzen, die sich aus dieser Auffassung der Ernährungsstörungen im allgemeinen und der parenteral bedingten Durchfallserkrankungen im besonderen ergeben, soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden. So viel ergibt sich nur ohne weiteres, daß — wie dies der eine von uns (Keller) schon vor Jahren hervorgehoben hat — die Diätetik trotz aller großen Erfolge der antibiotischen und Chemotherapie in der Säuglingsheilkunde ihre zentrale Stellung auch weiterhin behält, daß es aber unser Ziel sein muß, sie so einfach wie möglich zu gestalten, aber auch zugleich so *optimal*, daß sie jeder praktischen Belastung, gemessen am natürlich ernährten Säugling und jedem vom wissenschaftlichen Standpunkt aus zu erhebenden Einwand gewachsen ist. Oder noch kürzer ausgedrückt: *sie soll zwar praktisch vereinfacht, aber zur optimalen Gestaltung wissenschaftlich vertieft werden.*

Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit schließt sich an die erste Mitteilung gleichen Themas an und beschäftigt sich mit der Ätiologie und Pathogenese der parenteral bedingten Durchfallerkrankungen. Sie kommt zu der Feststellung, daß zahlenmäßig den parenteral bedingten Durchfallerkrankungen eine sehr große Bedeutung zukommt, während die enteral, vorwiegend durch pathogene Colibakterien bedingten Durchfallerkrankungen ebenso wie andere bakterielle Erkrankungen offenbar im Rückgang befindlich sind. Für diese letztere Tatsache ist in erster Linie die zunehmende Chemo- bzw. antibiotische Therapie und Prophylaxe verantwortlich zu machen. Das Verhältnis von parenteralen Infekten mit Durchfallerkrankung zu solchen ohne Durchfallerkrankung ist nicht immer ein gleiches, sondern hängt neben örtlichen und zeitlichen Bedingungen von der Art des Infektes und vom Alter des Säuglings ab. In einer besonderen

Weise geben die virusbedingten Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, wie sie gemeinhin als „grippaler Infekt" bezeichnet zu werden pflegen, zu solchen parenteral bedingten Durchfallerkrankungen Veranlassung. Nur unter besonderen Voraussetzungen, nämlich bei ganz jungen Säuglingen im ersten Lebensmonat, ist dies auch bei bakteriellen Erkrankungen der Fall. Für die erste Tatsache wird die hohe Generalisationstendenz der Virusinfekte, für die zweite die hohe Integration des jungen Säuglings verantwortlich gemacht. Beides läuft im Effekt auf das Gleiche hinaus. Im Anschluß daran wird auf die wichtigen Befunde Droeses und aus der Freiburger Kinderklinik auf Befunde von Krainick u. Debatin hingewiesen, aus denen hervorgeht, daß der eigentlichen Durchfallerkrankung im Gegensatz zu den enteralen Infektionen eine die Verdauungsstörung erst bedingende intermediäre Stoffwechselstörung vorausgeht. Die primäre Ursache für diese intermediäre Stoffwechselstörung ist aber immer der parenterale Infekt. Die Bedeutung dieser Tatsachen und ihrer Reihenfolge für die ätiologische und pathogenetische Erklärung der parenteral bedingten Durchfallerkrankungen sowie für die Systematik und Nomenklatur der „Ernährungsstörungen" überhaupt wird hervorgehoben. Es wird begründet, warum man nicht mehr von „akuten" und „chronischen Ernährungsstörungen, sondern von „Ernährungsstörungen" schlechthin und, wie bereits schon vorher vorgeschlagen, von Durchfallerkrankungen mit Ernährungsstörungen sprechen sollte. Weiterhin wird zu erklären versucht, daß dieser Vorschlag einen konventionellen Charakter trägt, daß aber eine andere Form der Lösung auf Grund der vorgetragenen Erkenntnisse gerade mit Rücksicht auf die integrierende Bedeutung des Czernyschen Begriffes der Ernährungsstörung für die gesamte Säuglingsheilkunde zurzeit nicht möglich ist.

Literatur.

Biesalski, P.: Vortrag auf der Tagung der Südwestdeutschen Kinderärzte in Mainz 1954. — Braun, O. H.: Münch. med. Wschr. **1954**, 942. — Braun, O. H., H. Specht, O. Lüderitz u. O. Westphal: Hyg. **139**, 565 (1954). — Debatin, F., u. H. G. Krainick: In Vorbereitung. — Droese, W.: Arch. Kinderheilk. **144**, 98 (1952). — Ann. paediatr. (Basel) **178**, 121 (1952). — Droese, W., u. H. Stolley: Wissenschaftliche Ausstellung Essen, 54. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde. — Graffar, M.: Contribution à l'Etude de la Patholgie digestive du Nourrisson. Ed. „Acta Medica Belgica", 1950. — Grönroos, J. A.: Investigations on certain Escherichia coli sero-types. Ed. Turku, 1954. — Kaufmann, F.: Dtsch. med. Wschr. **1954**, 1033. — Keller, W.: Arch. Kinderheilk. **141**, 163 (1951). — — Dtsch. med. Wschr. **1953**, 623. — Keller, W., u. W. Marget: Z. Kinderheilk. **74**, 95 (1953). — Kjellén, L.: Arch. Virusforsch. (Wien) **VI**, 45 (1955). — Kleinschmidt, H.: Mschr. Kinderheilk. **101**, 102 (1953). — Knopf, E.: Z. Kinderheilk. **75**, 1 (1954). — Krainick, H. G., u. F. Debatin: Mschr. Kinderheilk. **102**, 407 (1954). Laurell, G., J. H. Magnusson, E. Frisell u. B. Werner: Acta paediatr. (Stockh.) **40**, 302 (1951). — Loes, M.: Ann. paediatr. (Basel) **181**, 1 (1953). — Lüscher, E., u. G. Gentinetta: Schweiz. med. Wschr. **1954**, 1331. — Marget, W., u. H. Richarz:

Dtsch. med. Wschr.: **1955**, 725 — Ocklitz, H.-W., u. E. F. Schmidt: Beih. Arch. Kinderheilk. Stuttgart 28. Heft, 1954. — Ramos-Alvarez and A. B. Sabin: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., **87**, 655 (1954). — Richarz, H., u. W. Marget: Arch. Kinderheilk.: Im Druck. — de Rudder: Dtsch. med. Wschr. **1947**, 497. — Shanks, R. A., and L. P. Studzinski: Brit. Med. J. **19**, 119 (1952). — Stuart-Harriss, C. H.: Influenza and other virus infections of the respiratory tract. London: Ed. Edward Arnold & Co., 1953. — Thoenes, F., u. R. Müller: Die otogenen Ernährungsstörungen im Säuglingsalter. Leipzig: G. Thieme, 1952. — Vivell, O.: Dtsch. med. Wschr.: **1955**, 356.

Professor Dr. W. Keller, Universitäts-Kinderklinik, Freiburg.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 531—541 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen (Direktor: Prof. G. Joppich).

Über die Bedeutung der Milchmolke für die Ernährung des Säuglings*.

Von

Gerhard Joppich.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Januar 1955.)

In einer früheren Studie konnten wir über die guten Aufzuchterfolge mit einer Drittelmilch berichten, der *menschliches Serum* zugesetzt war. Unsere Absicht war dabei gewesen, der Milch den Gehalt an menschlichen Immunstoffen zu geben, der in der Frauenmilch, besonders im Colostrum, enthalten ist. Inzwischen hat Vahlquist Untersuchungen veröffentlicht, nach denen die enterale Resorption von Immunkörpern aus homologem Serum beim menschlichen Säugling nur geringfügig und zudem im wesentlichen auf die erste Woche beschränkt sei. Unsere Beobachtungen waren allerdings an Frühgeborenen angestellt worden, bei denen die Resorptionsverhältnisse andere sein mögen. Immerhin mußten wir uns die Frage vorlegen, ob das ausgezeichnete Gedeihen unserer Kinder — und gerade der empfindlichen Frühgeborenen — doch vielleicht weniger auf die Zufuhr spezifischer Immunkörper, sondern auf den hohen Nahrungswert des zugefügten Serumeiweißes zurückzuführen sei. Wenn dies der Fall war, so mußte eine ähnliche Wirkung auch durch die Zufuhr von *Molkeneiweiß* zu erzielen sein, das ja dem Serumeiweiß nahesteht.

Bemerkenswerterweise hat nun schon Hufeland vor mehr als 150 Jahren empfohlen, Neugeborenen bei Frauenmilchmangel „süße Molken" zu verabfolgen. Ein Jahrhundert später (1899) hat Monti Molke als Milchverdünnung verwandt. Dieses Verfahren, obwohl eine erste Adaptierung an die Eiweißverhältnisse der Frauenmilch, fand keine Verbreitung, wohl seiner Umständlichkeit wegen. Zudem wurde bald darauf durch die bekannten Molkenaustauschversuche von L. F. Meyer (1906) die Lehre von der *Schwerverdaulichkeit der Kuhmilchmolke* aufgestellt, der sich namhafte Kinderärzte anschlossen (Finkelstein, Moro, Bessau). Finkelstein sprach von einem „Torpor der Funktionen", die durch die Kuhmilchmolke im Darm hervorgerufen werde.

* Herrn Professor Dr. H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet.

Die moderne Eiweißphysiologie hat nun aber solche Anschauungen recht fragwürdig werden lassen. Die biologische Wertigkeit der Molke, gemessen an ihrem Gehalt an essentiellen Aminosäuren, ist besonders hoch und übertrifft diejenige des Caseins. Dies und die Tatsache, daß die Frauenmilch einen besonders hohen Prozentsatz an Molkeneiweiß in ihrem Proteingehalt aufweist, haben dem Molkeneiweiß auch in der Kuhmilch wieder zu einer höheren Wertschätzung in der Kinderheilkunde verholfen. Hierzu war um so mehr Anlaß geboten, als sich ja schon seit langen Jahren die von Kleinschmidt empfohlene Molkentherapie bei schwersten Säuglingstoxikosen bewährt hatte und bemerkenswerterweise sowohl von Bessau wie von Finkelstein angewandt worden war, obwohl hierdurch der Lehre von der Schwerverdaulichkeit der Kuhmilchmolke eigentlich der Boden entzogen wurde.

Entsprechend ihrem höheren Gehalt an Eiweiß ist die Kuhmilch reicher an Aminosäuren als die Frauenmilch. Freilich wird die Kuhmilch meist verdünnt; hierbei kann diejenige der unentbehrlichen Aminosäuren, die in ihr am wenigsten vorhanden ist, nämlich Tryptophan, knapp werden. Als einer der ersten hat Degkwitz auf diese Tatsache hingewiesen, Adam hat ihr — auf Grund einer Berechnung von Williamson — noch neuerdings Beachtung geschenkt. Letzte Bestimmungen, die den umfangreichen Untersuchungen von Macy zu entnehmen sind, haben aber ergeben, daß die Kuhmilch etwa 40 mg Tryptophan enthält, mehr als doppelt so viel wie die Frauenmilch, so daß auch eine Halbmilch einen ausreichenden Bestand an Tryptophan besitzt. So wird es wieder zweifelhaft, ob der größere Aminosäurenreichtum des Molkeneiweißes in der künstlichen Ernährung berücksichtigt werden muß. Jedenfalls schien es uns wünschenswert, einige klinische und experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Molkeneiweißes in der künstlichen Ernährung des Säuglings durchzuführen, über die im folgenden berichtet werden soll. Sie wurden in den Jahren 1950 bis 1954, zuerst an der Kinderklinik der Freien Universität Berlin, dann an der Universitäts-Kinderklinik in Göttingen vorgenommen.

I. Ernährungsversuche mit molkenarmer und molkenreicher Milch.

Zunächst wurde untersucht, ob sich Unterschiede im Gedeihen von Säuglingen zeigen, die molkenarm oder molkenreich ernährt wurden. Hierzu wurden 117 Säuglinge herangezogen, überwiegend gesunde Kinder einer BCG-Station und eines Säuglingsheimes. Verfüttert wurde eine $^2/_5$-Milch, die aus der sauren Buttermehlnahrung nach Kleinschmidt entwickelt wurde. Bei 48 Kindern wurde als Verdünnungsflüssigkeit Wasser, bei 69 Kindern Molke verwendet.

Herstellung der Milch. Nach der Originalvorschrift von Kleinschmidt werden 400 cm³ Milch mit 8 g Mondamin aufgekocht und anschließend mit 4 Citretten zur

Gerinnung gebracht. 30 g Butter werden mit 30 g Mehl verarbeitet, diese mit 600 g Wasser gelöscht, 60 g Milchzucker und 0,05 g Ascorbinsäure zugesetzt und das Ganze gemischt. Schließlich werden für den Ausgleich gegenüber der gleich zu beschreibenden molkenangereicherten Milch noch 4 g Kochzucker und eine Prise Salz je Liter trinkfertiger Nahrung zugesetzt. Diese Milch wird im folgenden als SBMN I (saure Buttermehlnahrung I) bezeichnet.

Bei der sauren Buttermehlnahrung II (SBMN II) wurde als Verdünnungsflüssigkeit Molke verwendet. Die Molke wurde teils durch Erhitzen mit Calc. lacticum, teils durch Labzusatz gewonnen. Ihr Eiweißgehalt betrug in beiden Fällen etwa 0,5%. Ihr Fettgehalt war sehr gering (0,05%). Um Ungenauigkeiten durch Schwankungen in der Zusammensetzung der Molke auszuschließen, verwandten wir im weiteren Fortgang der Versuche eine auf unsere Bitte von der Alete GmbH. für uns hergestellte *Trockenmolke*.

Unsere Forderungen an ein solches Präparat bestanden darin, das empfindliche β-Laktoglobulin nicht zu denaturieren, den hohen Milchzuckergehalt ohne Beeinträchtigung der Mineralien zu beseitigen. Diesen Wünschen entsprechen die Präparate 7a, 7b und 9, welche folgende Zusammensetzung hatten:

	7a	7b	9
Eiweiß	30,0%	31,0%	25,0%
Milchzucker	44,9%	44,4%	44,5%
Fett	4,1%	2,1%	1,8%
Mineralien	17,3%	17,0%	19,0%

Die Trockenmolke löste sich leicht und ohne Rückstände in Wasser[1]. Mit Hilfe der Trockenmolke war es möglich, einen gleichbleibenden Gehalt der Verdünnungsflüssigkeit an Molkeneiweiß (0,5%), Milchzucker (ca. 0,7—0,9%) und Mineralien (ca. 0,27%) zu gewährleisten.

Die Ergebnisse unserer Ernährungsversuche sind in Tab. 1 niedergelegt.

Besprechung der Ergebnisse. Durchschnittliches Alter der Kinder und durchschnittliche Versuchsdauer lassen erkennen, daß die Versuchsbedingungen bei beiden Gruppen ziemlich gut übereinstimmten. Die Gewichtszunahme war bei beiden Gruppen gut. Im Laufe der Versuchsdauer, die ja in der Regel 6 Wochen betrug, trat bei den 117 Kindern zusammen 23mal eine dyspeptische Störung auf, die in den meisten Fällen durch kleine Korrekturen (Zusatz von Aplona) behoben werden konnten, ohne daß die Nahrung abgesetzt werden mußte. 17 dieser Darmstörungen ereigneten sich bei der SBMN II, vermutlich deswegen, weil hier der Milchzuckergehalt in der Nahrung durch den Molkenzusatz auf 10% stieg. Erst als wir an Stelle der selbstgewonnenen Calc. lacticum-Molke das Alete-Molkentrockenpulver verwandten, dem der Milchzucker entzogen worden war, traten auch bei der SBMN II Durchfälle nicht

[1] Der Firma Alete möchten wir für die Herstellung der Trockenmolke und für das verständnisvolle Eingehen auf unsere Wünsche unseren besten Dank zum Ausdruck bringen.

mehr auf. Der Zusatz der Molke bewirkte eine um rund 6 g höhere tägliche Gewichtszunahme. Diese Differenz ist statistisch gesichert. Auf welchen Bestandteil oder auf welche Einwirkung der Molke die Gewichtszunahme zurückzuführen ist, ist zunächst nicht erkennbar, wie ja überhaupt nur ein negatives Ergebnis der Ernährungsversuche für unsere

Tabelle 1.

	Anzahl der Kinder	Durchschnittl. Alter bei Versuchsbeginn	Durchschnittl. Versuchsdauer	Durchschnittl. tägl. Gewichtszunahme	Dreifacher mittl. Fehler (σ)
SBMN I	48	71 Tage	41 Tage	22,18 g	$\pm 3{,}3$
SBMN II	69	75 Tage	44 Tage	28,12 g	$\pm 3{,}45$

Der mittlere Fehler von σ beträgt 1,59. Verdreifacht (4,77) ist er kleiner als die gefundene Gewichtsdifferenz von 5,94 g ($5{,}94 > 3 \times 1{,}59$).

Fragestellung Beweiskraft gehabt hätte. Auch war kein vollkommener Ausgleich der Calorien erfolgt. Die SBMN II besaß je 100 cm³ etwa 1,3 Calorien mehr an Brennwert.

KLEINSCHMIDT hat selbst bereits darauf aufmerksam gemacht, daß das Fett in der Einbrenne ziemlich großtropfig ist. In der Tat kann man in den Flaschen mit SBMN I die Entwicklung einer ziemlich starken

Tabelle 2.

	Fettausscheidung		
	Starke	mittlere	geringfügige
SBMN I	10 g 15 g 17 g 20 g	25 g 35 g	4 g 15 g 21 g
SBMN II	10 g 29 g 30 g	26 g 32 g	34 g 35 g

Die Zahlen geben die tägliche Gewichtszunahme jedes Kindes an.

Schicht gebräunten Butterfettes an der Oberfläche beobachten, wenn die Flaschen längere Zeit trinkwarm (z. B. im Brutschrank) stehen. Dieser Vorgang wird durch den Molkenzusatz verhindert. In der SBMN II ist ein Aufsteigen des Fettes kaum zu beobachten. Die Einwirkung des Molkeneiweißes auf die Fettemulgierung könnte eine unmittelbare Wirkung auf die Verdaulichkeit und Ausnutzung der Milch — und damit auf ihre Ansatzwirkung — haben. Die Beobachtung der *Magenverweildauer*, die bei 9 Säuglingen mittels Ausheberung geprüft wurde, ergab aber, daß nach 4 Std beide Formen der SBMN den Magen verlassen haben. Nach 3 Std fand man bei allen darauf geprüften Kindern noch Milchreste im Magen, die bis zu 50 cm³ betragen konnten. Daß die SBMN II den Magen rascher verläßt als die SBMN I, konnte nicht festgestellt werden. Bei

16 Kindern wurde die *Fettausscheidung* im Stuhl mikroskopisch nach Sudanfärbung beobachtet. Bei der Mehrzahl der Kinder fand sich reichlich Neutralfett, zum Teil Fettsäurenadeln. Völlig fettfrei war der Stuhl bei keinem Kind. Ein Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen täglichen Gewichtszunahme und der Fettausscheidung ließ sich nicht nachweisen (Tabelle 2). Auch bestand kein Unterschied zwischen SBMN I und II. Stärke wurde niemals im Stuhl nachgewiesen.

II. Stoffwechseluntersuchungen.

Im Rahmen der schon besprochenen Ernährungsversuche hatten wir bei 75 Kindern das Verhalten des Serumeiweißes verfolgt. Da unsere Kinder sich im allgemeinen in einem Alter von 1—5 Monaten befanden, in denen das Serumeiweiß die stärksten Veränderungen zeigt, mußten wir freilich mit einer besonderen Fehlerbreite rechnen. Die Bestimmung des Serumeiweißes erfolgte mit der Mikrokjeldahl- oder mit der Biuretmethode, die bei laufender Kontrolle eine gute Übereinstimmung boten.

Aus der Tabelle 3 erhellt, daß ein verwertbarer Unterschied im Anstieg der Serumeiweißwerte nicht erkennbar ist. Infolgedessen stellten wir nunmehr Stoffwechselversuche an, in denen untersucht werden sollte, ob in der Stickstoffbilanz zwischen Casein und Molkeneiweiß Unterschiede zutage treten würden. Hierzu waren wir dank der oben erwähnten Trockenmolke der Alete-Werke in der Lage, weil wir mit dieser eine „Milch" herstellen konnten, deren Eiweiß ausschließlich aus Molkeneiweiß bestand. Dies ist ja nur durch schonende Konzentrierung des Molkeneiweißes bei gleichzeitiger Verminderung des Milchzuckers möglich. Zur Gegenüberstellung diente eine molkeneiweißfreie „Kaseinmilch".

Tabelle 3. *Verhalten der Serumeiweißwerte.*

Nahrung	Anzahl der Kinder	Durchschnittl. Alter bei Versuchsbeginn	Serumeiweißwert bei Beginn	bei Ende des Versuches	Zunahme des Eiweißwertes um
SBMN I	40	70 Tage	5,45%	5,63%	0,18 g-%
SBMN II	35	79 Tage	5,65%	5,84%	0,19 g-%

Die Caseinmilch stellten wir uns zunächst durch Labferment aus Vollmilch her. Der ausgepreßte Kaseinklumpen wurde in einer Salzlösung aufgeschwemmt, welche 0,1% Natr. chlor., 0,2% Kal. chlorat. und 0,02% Magn. sulfur. enthielt. Wir mußten aber feststellen, daß die Labwirkung zuweilen schwankte, so daß der N-Gehalt der Caseinmilch verschieden hoch ausfiel. So entschlossen wir uns auch bei der Caseinmilch, von einem gleichmäßig zusammengesetzten Trockencasein auszugehen, wozu wir *Plasmon* auswählten. Plasmon ist allerdings ein durch Säurefällung gewonnenes Casein. Seine Zusammensetzung lautet[1]: Kasein 78%, Fett

[1] Mitteilung des Plasmonwerkes H. Menke.

1,27%, Mineralien 10,32%. Die Caseinmilch wurde folgendermaßen hergestellt: 1,9 g Plasmon werden in 95 cm³ Ringerlösung suspendiert. Hierzu eine Buttermehlschwitze aus 2 g Butter, 3 g Weizenmehl, 5 g Kochzucker und 2,5 g Milchzucker zugeben. Die Milch enthielt 1,66% Eiweiß.

Die *Molkenmilch* wurde — je nach dem Molkeneiweißgehalt der Produktionsnummer (siehe oben) — aus 5—6% Trockenmolke hergestellt. Zusatz einer Buttermehlschwitze aus 1—2% Butter (je nach Fettgehalt der Trockenmolke), 3% Weizenmehl, 4,5—5% Kochzucker. Der Molkeneiweißgehalt betrug (berechnet) 1,5%, der Gesamteiweißgehalt (kjeldahlometrisch) 2%.

Tabelle 4.

	Kaseinmilch				*Molkeneiweißmilch*		
	N-Einfuhr	N-Ausfuhr	*Bilanz*		N-Einfuhr	N-Ausfuhr	*Bilanz*
1. Br.[1]	0,930	0,789	*+ 0,191*	6. Wei.	2,300	0,948	*+ 1,352*
6 Mo.	0,980	0,911	*+ 0,069*	2 Mo.	2,300	1,451	*+ 0,849*
	0,980	0,986	*— 0,006*		2,300	1,137	*+ 1,163*
2. Ei.[1]	1,030	1,285	*— 0,255*	7. Ho.	2,240	0,969	*+ 1,271*
6½ Mo.	1,030	1,577	*— 0,547*	3½ Mo.	2,240	0,541	*+ 1,699*
	1,030	1,649	*— 0,619*		2,240	0,670	*+ 1,570*
3. We.[2]	1,992	2,328	*— 0,336*	8. Bi.	2,810	1,134	*+ 1,676*
2½ Mo.	1,992	1,824	*— 0,167*	10 Mo.	2,810	1,077	*+ 1,733*
	1,922	2,567	*— 0,577*		2,810	1,768	*+ 1,042*
4. La.[2]	2,125	1,425	*+ 0,700*	9. We.	2,779	1,513	*+ 1,266*
4 Mo.	2,125	1,624	*+ 0,501*	4 Mo.	2,779	1,744	*+ 1,025*
	2,125	2,069	*+ 0,056*		2,779	1,707	*+ 1,072*
5. Kö.[2]	1,904	2,132	*— 0,228*	10. La.	2,779	1,9095	*+ 0,8697*
3 Mo.	1,904	1,788	*+ 0,116*	5½ Mo.	2,779	1,6946	*+ 1,0846*
	1,904	1,782	*+ 0,122*		2,779	2,0088	*+ 0,7704*
				11. Kö.	2,616	1,534	*+ 1,082*
				4 Mo.	2,616	0,873	*+ 1,743*
					2,616	1,311	*+ 1,305*

[1] Gelabte Kaseinmilch, [2] Kaseinmilch aus Plasmon.

11 Kinder (Knaben) kamen in den Stoffwechselversuch. 3—4 Tage wurde Stuhl und Urin bei der jeweiligen Kost, die den Kindern gereicht wurde, aufgefangen und hinsichtlich ihres N-Gehaltes bestimmt. Sodann wurde mindestens 14 Tage lang Casein- (5 Kinder) oder Molkenmilch (6 Kinder) verabfolgt und am Ende für 3—4 Tage wiederum die Stickstoffausscheidung bestimmt. Trockener Stuhl wurde direkt von der Windel abgekratzt, bei feuchtem Stuhl wurde die Windel noch mit Aceton extrahiert und der N-Gehalt im Extrakt mitbestimmt.

Das Ergebnis der Versuche ist in der Tabelle 4 dargestellt.

Bei 3 Kindern wurde der Versuch sowohl mit Caseinmilch wie mit Molkeneiweiß gemacht, so daß wir hier auch individuelle Schwankungen

möglichst ausgeschaltet haben. Es sind dies die Kinder 3, 4, 5, die mit 9, 10 und 11 identisch sind.

Im Vorversuch, dessen Ergebnisse hier nicht mit aufgeführt wurden, bestand immer eine positive N-Bilanz, wie das ja bei wachsenden Wesen als Ausdruck des Eiweißansatzes natürlich ist. Bei Verabreichung von Molkeneiweiß zeigte sich ebenfalls eine erhebliche N-Retention, die im Durchschnitt etwa die Hälfte des zugeführten Stickstoffes betrug (49%). Bedenkt man, daß in der Molkenmilch nur 75% des Eiweißes aus der Molke stammte, der Rest schwerer lösliches Pflanzeneiweiß war, so muß der Grad der N-Retention als bemerkenswert hoch bezeichnet werden. Gänzlich anders liegen die Verhältnisse bei Caseinverfütterung. Hier war die Stickstoffretension durchweg gering und in vielen Fällen die Bilanz negativ. Bei der Ermittlung des Durchschnittwertes aller 5 Kinder ergab sich, daß in der Endsumme die Stickstoffaufnahme und -abnahme etwa gleich war. Freilich war bei einigen Kindern, besonders bei denen, die durch Labfällung hergestellte Caseinmilch erhalten hatten, das Eiweißangebot niedrig. Da aber bei allen Kindern das Ergebnis gleichsinnig ist, möchten wir hierin nicht die Ursache der ungünstigen Stickstoffbilanz sehen. Frauenmilch kann, wie neuere Untersuchungen übereinstimmend ergeben haben, unter Umständen sehr niedrige Eiweißwerte haben (weniger als 0,8%). Daß die Säuglinge gleichwohl mit einem so geringen Eiweißangebot gut gedeihen können, ist bekannt.

Was die *Gewichtskurve* der Kinder betrifft, so konnten wir keine sicheren Beziehungen zwischen der Stickstoffretension und dem Gesichtsansatz feststellen; denn im allgemeinen war die Gewichtszunahme, wie das bei einer so unnatürlichen Nahrungskonstruktion von vornherein nicht anders zu erwarten war, unbefriedigend. Die Gewichtszunahme ist ja nicht in unmittelbare Beziehung zur Stickstoffretension zu setzen, weil das Eiweiß in der täglichen Gewichtszunahme quantitativ nur eine untergeordnete Rolle spielt, wie man ja schon seit langem weiß. Es ist aber immerhin bemerkenswert, daß es mit Molkeneiweiß gelingt, in Einzelfällen eine befriedigende Gewichtszunahme zu erzielen, wofür Abb. 1 als Beispiel dient. Hieraus geht hervor, daß Casein — wenigstens eine Zeitlang — entbehrlich ist. Dieses Ergebnis bestätigt die älteren Beobachtungen, wonach bei Kuhmilchidiosynkrasie die Aufzucht von Säuglingen ohne Milch, z. B. mit Lebereiweiß, möglich ist. Mit Casein allein gelang es niemals, ein befriedigendes Gedeihen zu erzielen. Die beste von uns beobachtete, allerdings nur kurzfristige Caseinmilchkurve ist in der Abb. 1 wiedergegeben.

Es soll hier nicht erörtert werden, wie man sich diese Stoffwechselergebnisse erklären kann. Natürlich liegt es nahe, daran zu denken, daß ein Mangel an essentiellen Aminosäuren die Caseinverwertung beeinflußt, da ja bekanntlich bei Fehlen einer einzigen dieser Säuren die Eiweißsynthese unmöglich wird. Hierüber sind aber vorerst nur Vermutungen

anzustellen, da die Angaben über den Gehalt der Aminosäuren, insbesondere des Tryptophans, in den einzelnen Veröffentlichungen stark schwanken. Auch wissen wir noch gar nichts über die Bedeutung der nicht essentiellen Aminosäuren für den Säugling (ADAM).

Das Ergebnis kann aber die eingangs aufgeworfene Frage über die Ursache der guten Ernährungsergebnisse bei Zusatz von menschlichem

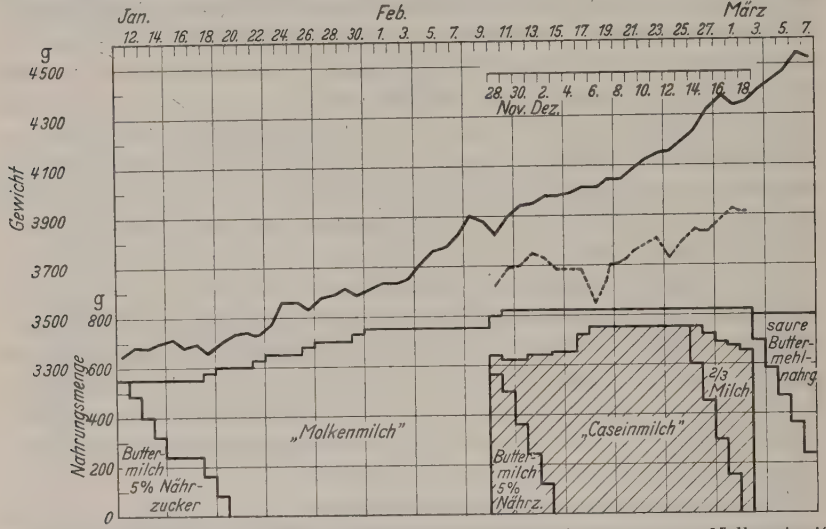


Abb. 1. Gewichtskurve bei Ernährung mit Molkeneiweiß und Casein. ——— Molkeneiweiß – – – – – Casein. (Zum Vergleich wurden die Kurven untereinandergezeichnet.)

Serum zur Milch beantworten. Wie es scheint, genügen ziemlich geringe Mengen an Molkeneiweiß, um die Caseinverwertung zu verbessern. Dies geht aus den guten Aufzuchtergebnissen hervor, die man sowohl mit der ursprünglichen Form der Buttermehlnahrung von CZERNY-KLEINSCHMIDT, die als $^2/_5$-Milch angegeben war, als auch mit der sauren Buttermehlnahrung, wie oben dargelegt, erzielt hat. Im Hinblick auf den Gehalt der Frauenmilch an Molkeneiweiß und das Ergebnis unserer Stickstoffbilanzen wird man aber doch zu der Meinung gedrängt, daß der Molkengehalt in der Milch nicht unberücksichtigt bleiben sollte. Hierfür spricht auch die Empirie insofern, als im Laufe der letzten Jahrzehnte die stärkeren Milchverdünnungen immer mehr verlassen worden sind. $^1/_3$-Milch zu verabreichen, gilt heute schon fast als Kunstfehler. Aber auch die Halbmilch wird mehr und mehr selbst für den jungen Säugling für unzulänglich gehalten. Die für die Säuglingsernährung gebrauchsfertig hergestellten Trockenmilchpräparate bestehen entweder aus $^2/_3$-Milch oder aber enthalten einen Molkenzusatz. Diese Entwicklung stellt eine späte Anerkennung der oben erwähnten Empfehlung MONTIS dar, Molke als Milchverdünnungsflüssigkeit zu verwenden.

III. Der Einfluß der Erhitzung auf die Verdaulichkeit von Molkeneiweiß.

Im Gegensatz zum Casein gerinnt ein Teil des Molkeneiweißes beim Erhitzen. Die Angaben, in welchem Umfang und von welchem Hitzegrad an das geschieht, schwanken in der Literatur beträchtlich. Da die Mehrzahl der künstlich ernährten Säuglinge gekochte Milch erhält, nicht nur, weil sie keimarm, sondern auch, weil sie besser verträglich ist als rohe Milch, spricht gegen eine ernährungsphysiologische Bedeutung der Lactalbumin- und Lactoglobulingerinnung. Demgegenüber teilte LEMKE mit, daß bei Verfütterung einer caseinreduzierten, molkenreichen Milch Gewichtsstillstand eintreten kann, wenn eine Erhitzung über 85° vorgenommen worden ist. Wir sind dieser Frage in einer gesonderten Untersuchungsreihe nachgegangen.

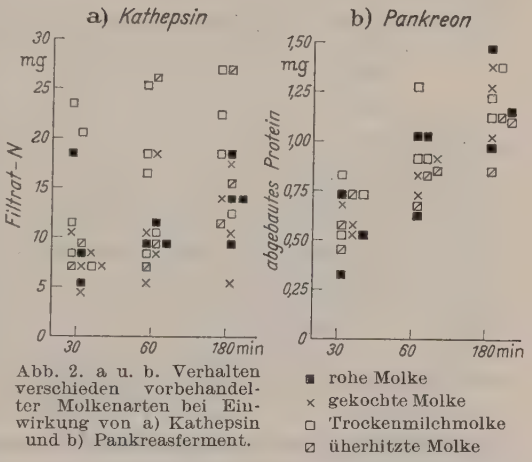


Abb. 2. a u. b. Verhalten verschieden vorbehandelter Molkenarten bei Einwirkung von a) Kathepsin und b) Pankreasferment.

In einem Vorversuch wurde untersucht, ob sich im Reagensglas ein Unterschied in der Eiweißspaltung durch Proteasen zeige, je nachdem, ob das Molkeneiweiß roh, gekocht oder überhitzt angesetzt wird. Als Protease diente *Magenkathepsin*, das nach den Vorschriften von FREUDENBERG u. BUCHS gewonnen wurde, sowie *Pankreon*[1].

4 Röhrchen mit 5 cm³ Molke + 1 cm³ Kathepsin mit ½-normaler Salzsäure, eingestellt auf pH 4,70, werden angesetzt. Das erste Röhrchen dient als Leerwert und wird sogleich in kochendes Wasser zur Unterbrechung der Fermentwirkung eingetaucht. Die 3 übrigen Röhrchen werden im Wasserbad bei 37° bebrütet, jede halbe Stunde geschüttelt, je eines nach 30, 60 und 180 min herausgenommen und inaktiviert. Fällung mit 7 cm³ einer 20%igen Trichloressigsäure, Filtration im Kühlschrank, Bestimmung des Stickstoffgehaltes im Filtrat durch das Mikro-Kjeldahlverfahren.

Abb. 2a zeigt das Ergebnis aus 4 Versuchen. Es wurde rohe, gekochte, aus saurer Trockenmilch (Eledon) und aus kondensierter, mithin auf etwa 120° überhitzter Milch gewonnener Molke angesetzt.

Die einzelnen Molkenarten ließen keine gesetzmäßigen Unterschiede im Anstieg des Filtratstickstoffes erkennen. Da die Wirkung des Magenkathepsins von Säuglingen nur schwach ist, setzten wir je 3 Molkenproben mit den 4 verschiedenen Molkenarten mit Pankreon an. Infolge der dabei feststellbaren wesentlich stärkeren Eiweißspaltung wurde eine Umrechnung des Stickstoffes in Protein (Multiplikator 6,25) vorgenommen. Die

[1] Enthält Trypsin, Lipase, Amylase.

Abb. 2b zeigt den gleichmäßigen Anstieg des Filtratstickstoffes. Auch hier ist aber kein Unterschied zwischen den einzelnen Molkenarten zu erkennen.

Da beim Kochen und Überhitzen ein Teil des Molkeneiweißes gerinnt und daher beim Durchseihen der Milch durch ein Tuch mit dem Casein zurückgehalten wird, sind freilich gegen diese Versuche methodische Einwände möglich. Aus diesem Grund führten wir bei 5 Kindern, die

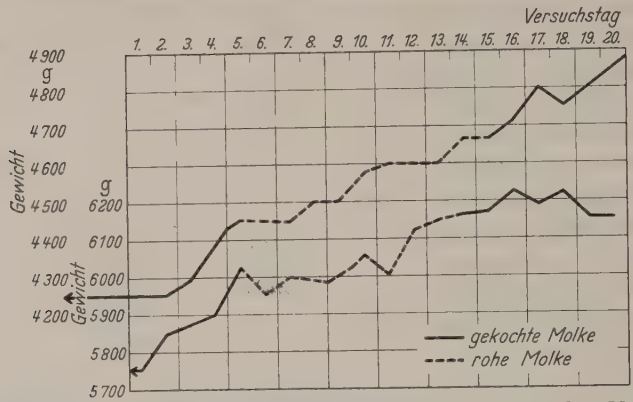


Abb. 3. Gewichtskurven bei Verfütterung von roher und gekochter Molke.

mit SBMN II ernährt wurden, Molkenaustauschversuche durch, indem zeitweilig *rohe*, mit der Nahrung hernach nicht mehr erhitzte Molke zugefügt wurde.

Die Milch für diese Versuche bezogen wir von der Tierärztlichen Hochschule, Berlin-Dahlem, die über einen tuberkulinnegativen Kuhbestand verfügt.

Die Gewichtskurve zweier dieser Kinder ist in der Abb. 3 wiedergegeben. Ein Einfluß auf die Körpergewichtszunahme ließ sich nicht erkennen. Dieses Ergebnis spricht nicht dafür, daß der einfache Kochprozeß einen nachweisbaren Einfluß auf die Verdaulichkeit des Molkeneiweiß ausübt. Anders liegen die Dinge aber, wenn das Molkeneiweiß in höherem Maße denaturiert wird. Wir verfügen über Untersuchungen, die mit einem Trockenmolkenpulver durchgeführt werden, dessen Eiweiß so stark verändert war, daß es sich nicht mehr in Wasser löste.

Das Molkeneiweißpulver war wie folgt zusammengesetzt: Eiweiß 75,4%, Fett 12,3%, Zucker 1,1%. 8 Säuglinge wurden mit einer Molkenmilch ernährt, welche aus diesem Trockenpulver hergestellt wurde. Die Milch enthielt 3% des Trockenmilchpulvers, 2% Mondamin und 7% Nährzucker. Das unlösbare Milchpulver senkte sich zu Boden und mußte daher vor dem Anbieten der Nahrung aufgeschüttelt werden.

Alle 8 Kinder bekamen bei Ernährung mit dieser Molkenmilch eine Dyspepsie. Wir gehen wohl nicht fehl in der Annahme, daß diese im wesentlichen auf die schlechte Verdaulichkeit des unlösbaren Molken-

eiweiß zurückzuführen ist, da der Milchzucker und Fettgehalt in dieser Milch so gering war, daß man ihn zur Begründung der entstandenen Durchfälle nicht heranziehen kann. Demnach ist der Zustand, in dem sich das Molkeneiweiß befindet, für die Resorption doch nicht ohne Einfluß. Freilich scheinen sich nur starke Denaturierungen klinisch bemerkbar zu machen. Doch ist es nicht ausgeschlossen, daß geringfügige, noch nicht meßbare Beeinträchtigungen der Eiweißverdaulichkeit bereits bei geringergradigen Denaturierungen des Molkeneiweißes eintreten. Es ist möglich, daß auf dieses Verhalten das ungünstige Ergebnis der früheren Molkenaustauschversuche, über die eingangs berichtet wurde, zurückzuführen ist.

Literatur.

Adam, A.: Mschr. Kinderheilk. **99**, 53 (1951). — Bessau, G.: In Lehrbuch der Kinderheilkunde von Feer-Kleinschmidt, 15. Aufl. — Buchs, S.: Die Biologie des Magenkathepsins. Basel 1947. — Degkwitz, R.: Handb. Kinderheilk., 4. Aufl., Bd. I, S. 278. — Finkelstein, H.: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 4. Aufl. — Hufeland: Zit. bei A. Henke, Kinderkrankheiten. Wien 1830. — Joppich, G.: Mschr. Kinderheilk. **97**, 174 (1949). — Kleinschmidt, H.: Österr. Z. Kinderheilk. **3**, 55 (1949). — Lemke, H.: Mschr. Kinderheilk. **101**, 66 (1953). — Macy, J. G.: Amer. J. Dis. Childr. **78**, 589 (1949). — Meyer, L. F.: Mschr. Kinderheilk. **5**, 361 (1906). — Monti, R.: Kinderheilkunde in Einzeldarstellungen Bd. I, S. 158 (1899). — Moro, E.: Jb. Kinderheilk. **79**, 645 (1914). — Vahlquist, B.: 6. Intern. Paediaterkongreß, Zürich 1950.

Professor Dr. G. Joppich, Göttingen, Kirchweg 38,
Universitäts-Kinderklinik und Poliklinik.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 542—550 (1955).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen (Direktor: Prof. Dr. G. Joppich).

Über koordinierte Fehlbildungen bei congenitalen Angiokardiopathien*.

Von

Wilhelm Heck.

(Eingegangen am 20. Februar 1955.)

Das gleichzeitige Vorkommen mehrerer Fehlbildungen an verschiedenen Organsystemen ist eine bekannte Tatsache. Sie hat meinen Lehrer, Prof. Kleinschmidt, veranlaßt, seine Schüler immer wieder darauf hinzuweisen, beim Vorliegen einer Fehlbildung nach weiteren Anomalien zu suchen. Dadurch wird es manchmal leichter und schneller möglich, zu einer Diagnose zu kommen. So kann beim Neugeborenen z. B. eine Analatresie zur frühzeitigen Entdeckung einer gleichzeitigen Oesophagusatresie oder auch einer anderen okkulten Anomalie (Herzfehler u. a.) führen. Im späteren Lebensalter, wo es nicht immer möglich ist, angeborene Schäden von erworbenen zu unterscheiden, zumal erstere häufig die Voraussetzung für das Hinzutreten der zweiten schaffen, können — ebenso wie für die Beurteilung psychischer Auffälligkeiten oder auch für die gutachterliche Tätigkeit — koordinierte Fehlbildungen von entscheidender Bedeutung sein.

Im folgenden berichten wir über unsere Beobachtungen bei 300 Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern, die in den Jahren 1950—1954 untersucht wurden[1]. Anamnese und Befund wurden jeweils nach einem genauen Schema aufgenommen, leider aber nicht immer von demselben Untersucher, so daß die Angaben und Befunde nicht ganz einheitlich sind und so die gewonnenen Zahlen eher zu niedrig als zu hoch liegen.

Von den 300 Patienten mit angeborenen Herzfehlern waren 148 männlichen und 152 weiblichen Geschlechts. 191 zeigten keine, 109 verschieden starke Cyanose. Der relativ geringe Anteil der cyanotischen Vitien erklärt sich z. T. aus dem Alter der Patienten, von denen z. Zt. dieser Untersuchungen 105 im Säuglingsalter, 40 im Alter von 1—3 Jahren, 49 im Alter von 3—6 Jahren, 89 im Schulalter und 17 über 15 Jahre alt waren.

* Herrn Professor Dr. H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

[1] Aus der kardiologischen Arbeitsgemeinschaft (Kinder-, Medizinische, Chirurgische Universitätskliniken) Göttingen.

Darunter befanden sich 47 Frühgeborene (= 15,7%) und 6mal je eines von Zwillingskindern (von denen 3 zu früh geboren waren).

Insgesamt zeigten 139 (= 46,3%) außer einem angeborenen Herzfehler weitere Fehlbildungen, und zwar 69 eine, 29 zwei und 41 drei und mehr zusätzliche Anomalien. Die Zugehörigkeit zu den verschiedenen Cyanosegraden und die Schwere der zusätzlichen Fehlbildungen ist aus Tabelle 1 zu ersehen.

Tabelle 1.

Cyanose	Zahl der angeborenen Herzfehler	Weitere Fehlbildungen				
		Zahl	%	Schweregrad		
				leicht	mittel	schwer
∅	191	93	49	42	18	33
(+)	32	16	50	5	4	7
+	55	21	38	8	5	8
++	22	9	41	2	4	3
	300	139	46,3	57	31	51

Den Anteil der verschiedenen Herzfehler an den polymorphen Fehlbildungen und ihre Verteilung auf die verschiedenen Körperabschnitte und Organe zeigt Tabelle 2.

In dieser Aufstellung sind 16 Fälle mit Mongolismus enthalten (davon einer kombiniert mit angeborenem Star und einer mit Analatresie), deren charakteristische Merkmale unter den jeweiligen Spalten (cerebral abnorm, Mikrocephalie, Vierfingerfurche usw.) aufgeführt sind. Nicht enthalten sind in der Tabelle stärkere Minderlänge und Untergewichtigkeit, da ihre Ursache von neueren Autoren (Adams, Lund u. Disenhouse; Campbell u. Reynolds) recht unterschiedlich beurteilt wird (Fehlbildung, O_2-Mangel, Ernährungsschwierigkeiten, rezidivierende Infekte, Konstitution).

Auffällig ist neben der starken Beteiligung des Skeletsystems eine gewisse Häufung von Merkmalen, denen wir bei komplexen Anomalien, wie dem Mongolismus, begegnen (was aber nicht allein durch die 16 Fälle von Mongolismus bedingt ist). Darüber hinaus ist keine nennenswerte Bevorzugung anderer Organsysteme zu erkennen. Ferner ist bemerkenswert, daß die Träger der schweren multiplen Herzfehlbildungen und der Tricuspidalatresie am wenigsten heterogene Fehlbildungen aufweisen. Außer der bekannten Kombination von Mongolismus und Defekten der Herzscheidewand lassen sich keine konstanten Beziehungen zwischen Art der Herzfehlbildung und koordinierter Fehlbildung erkennen.

Tabelle 2.

	Ductus Botalli	Vorhofseptumdefekt	Ventrikelseptumdefekt	Vorhof-Ventrikel-septumdefekt	Aortenisthmusstenose	Pulmonalstenose	Fallotsche Tetralogie	Tricuspidalatresie	Transposition d. gr. G.	Multiple schwere Herzfehlbildungen	Alle sonstigen Herzfehler	
Zahl der angeb. Herzfehler	17	7	28	21	8	10	46	9	8	32	114	300
Davon zeigten weitere Fehlbildungen . .	4	4	16	13	6	3	23	1	4	6	59	139
(davon Mongolismus)	—	—	(2)	(5)	(1)	—	(1)	—	—	(1)	(6)	(16)
Cerebral abnorm	—	—	4	5	1	—	2	—	—	1	11	24
Meningocele	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2
Mikrocephalie	—	1	5	6	1	—	5	1	1	1	16	37
Sonstige Schädelanomalien	1	—	—	1	1	—	3	—	—	1	8	15
Wirbelsäule-Anomalien	1	—	—	—	—	—	2	—	—	1	7	11
Thorax- u. Rippen-Anomalien	1	3	1	2	—	—	3	—	—	1	5	16
Extremitätenskelet-Anomalien	—	—	2	1	—	1	5	—	—	2	5	16
Gesichtsspalten	—	—	2	—	—	—	—	—	—	1	4	7
Oesophagusatresie mit und ohne Fistel . .	1	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	3
Analatresie	1	—	1	2	—	—	—	—	—	—	—	4
Atmungsorgane	1	—	—	1	—	—	—	—	—	1	1	4
Verdauungsapparat	2	—	1	1	1	—	—	—	1	—	2	8

Situs inversus	—	—	—	—	1	—	2	—	—		—	3
Leber-Galle-Milz	1	—	1	1	–	—	—	—	–	—	—	3
Nabelgefäße	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2
Harnorgane	1	—	1	—	–	—	1	—	—	—	6	9
Genitale	1	—	—	—	—	—	1	—	—	2	—	4
Hernien	1	1	3	2	—	—	2	—	—	—	9	18
Muskeldefekte	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	2	3
Klumpfuß, Hohl-, Haken-, Knick-, Senk- u. Spreizfuß	—	1	—	—	—	1	1	—	2	—	6	11
Syn-, Arachno-, Klinodaktylien	1	—	3	4	—	—	2	—	—	—	—	10
Gebiß-Anomalien	—	—	1	2	–	—	1	–	—	—	1	5
Struma	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1
Ohrmuschel-Anomalien	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1	2	4
Auge (Nystagmus, Star, Amblyopie, Strabismus, Ptose)	1	1	1	—	1	—	2	—	—	1	3	10
Hypertelorismus, schräge Lidspalte, Epicanthus	2	—	3	5	1	—	3	—	—	1	10	25
Vierfingerfurche	—	1	4	5	1	1	2	—	—	1	7	22
	16	8	34	41	8	4	37	1	4	15	109	277

Nun war der Gedanke naheliegend, bei der Suche nach der Ursache der Herzfehlbildung auch die koordinierten Fehlbildungen mitzubetrachten. Jeder, der sich mit Mißbildungsätiologie befaßt, kennt die Schwierigkeiten, die sich beim Erheben solcher Anamnesen ergeben; zum Teil sind sie dadurch bedingt, daß die Mütter über viele Jahre zurückliegende Infektionen oder Störungen in der Schwangerschaft keine Angaben mehr machen können oder auch nicht wollen; auch Fragen nach Fehlbildungen

Tabelle 3.

Besondere Vorkommnisse in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten	Zahl	Herzfehler Cyanose		weitere Anomalien			
		∅	+	keine	leicht	mittel	schwer
Blutungen	11	10	1	1	2	5	3
Unfall	1	—	1	—	—	—	1
Wettkampfsport	1	—	1	1	—	—	—
Bauchoperation	1	1	—	1	—	—	—
Fieberhafte Erkrankung	5	3	2	4	—	—	1
Röteln	1	—	1	—	1	—	—
Mangelernährung (Flucht)	2	—	2	2	—	—	—
Chemische Erzanalyse	1	—	1	1	—	—	—
Toxische Erscheinungen	1	—	1	—	—	1	—
	24	14	10	10	3	6	5
					58%		

in der Familie werden oft solange verneint, bis an dem Befragten selbst eine kleine Anomalie entdeckt wird. So ist es nicht verwunderlich, daß wir, trotz gezielter Fragen, nur bei 94 unserer Patienten irgendwelche Hinweise erhalten konnten; bei 18 war eine entsprechende Befragung nicht möglich, so daß bei zwei Drittel unserer Patienten mit congenitalen Vitien die Vorgeschichte keinerlei Hinweise bietet.

Von 24 Angaben über besondere Vorkommnisse in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten stehen 11 Blutungen an erster Stelle; davon kam es bei 10 neben der Herzfehlbildung zu weiteren Anomalien, während bei 5 fieberhaften Erkrankungen der Mutter nur einmal eine weitere Anomalie vorkam. Wie aus Tabelle 3 zu ersehen ist, wurden hierbei in insgesamt 14 Fällen weitere Anomalien beobachtet.

Von diesen 24 Fällen bestand in 8 (7 mal Blutung, 1 mal Erkrankung) gleichzeitig eine vorbelastete Familienanamnese (2 mal Diabetes, 2 mal congenitale Vitien, 1 mal Schilddrüsenerkrankung, 1 mal Klumpfuß, 2 mal vorausgegangene Fehlgeburten). Die 2 Kinder aus mit Diabetes vorbelasteten Familien zeigten keine weiteren Anomalien; von den übrigen 6 hatten 2 schwere, 3 mittlere und 1 leichte koordinierte Fehlbildungen.

Von 11 Müttern wurden 1—6 vorausgegangene Aborte, Fehlgeburten oder Totgeburten (davon 1 Anencephalus) angegeben; 5 nachfolgend geborene Kinder wiesen weitere Anomalien auf.

2 Mütter hatten 1—3 Jahre vorher eine bereits behandelte Lues und 1 Mutter vor der Schwangerschaft eine Gonorrhoe. Davon zeigte je 1 Kind weitere Fehlbildungen.

Die in der Vorgeschichte angegebenen Anomalien wurden bei folgenden Familienangehörigen angetroffen (Tabelle 4).

Tabelle 4.

	Mutter	Vater	Kind	Großmutter		Großvater		Geschwister		Sonstige Blutsverwandtschaft	
				♀	♂	♀	♂	d. Mutter	d. Vaters		
Diabetes	—	2	—	2	2	4	3	1	—	1	15
Schilddrüsen-Erkrank.	5	1	1	4	—	1	—	1	—	—	13
Herzfehler	6	2	4	—	—	—	1	1	—	4	18
Cerebral abnorm	2	—	1	—	—	—	—	2	3	2	10
Skelet	2	2	2	—	1	1	1	1	—	3	13
Augen	1	—	1	1	—	—	—	—	—	1	4
Kiefer	1	—	—	1	—	—	—	—	—	2	4
Urogenitalsystem	—	—	1	—	1	—	—	—	—	1	3
Multiple Anomalien	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1

Tabelle 5.

Familiäre Anomalien	Zahl der Kinder	Weitere Fehlbildungen				Herzfehler	
		keine	leicht	mittel	schwer	∅ Cyanose	+
Diabetes	12	7	4	1	—	8	4
Diabetes und Anomalien	3	—	1	2	—	1	2
Schilddrüse	7	5	1	1	—	3	4
Herzfehler	15	6	3	5	1	9	6
Cerebral abnorm	7	2	1	2	2	4	3
Skelet	6	2	1	1	2	3	3
Augen	2	2	—	—	—	2	—
Kiefer	2	—	—	2	—	1	1
Urogenitalsystem	1	1	—	—	—	—	1
Multiple Anomalien	1	1	—	—	—	—	1
	56	26	11	14	5	31	25
In Prozent		46,4		53,4			

In 15 Familien wurde die gleiche Fehlbildung bei verschiedenen Personen beobachtet, und zwar:

4mal Schilddrüsenerkrankung (3mal in der Familie der Mutter, 1mal in der Familie des Vaters).

3mal Herzfehler (1. 2 Geschwister, 2. Urgroßvater und Schwester der Mutter, 3. angeblich beide Eltern).

2mal cerebral abnorm (1. Mutter und 1 Geschwister, 2. Vater und 2 Schwestern des Vaters).

3mal Skeletanomalien (1. Mutter und 2 Geschwister: Daumenanomalie, 2. Vetter der Mutter und dessen Kind: Klumpfüße, 3. Familie des Vaters: angeborener Schulterhochstand).
1mal Augenanomalie (Mutter und 1 Geschwister).
1mal Kieferanomalie (Urgroßmutter, Großmutter, Mutter, 2 Schwestern der Mutter).
1mal Urogenitalsystem (Großmutter und Cousine der Mutter).

Aus diesen Familien zeigten unsere herzkranken Patienten folgende Anomalien (Tabelle 5).

Außer den 15 Kindern mit angeborenen Herzfehlern, die — soweit bekannt — verschiedenartig waren, wurden bei 4 Kindern gleichartige Fehlbildungen gefunden, und zwar:

1mal Schilddrüsenerkrankung (wie bei Mutter und 2 Tanten).
1mal Kieferanomalie (wie bei Mutter).
2mal Skeletanomalie (1. wie bei Vetter der Mutter und dessen Kind: Klumpfuß, 2. wie bei Mutter und 2 Geschwistern: Daumenanomalie).

Von diesen 56 Kindern zeigten somit 53,4% weitere heterogene Anomalien, das sind mehr als der Prozentsatz für alle 300 Patienten beträgt. 55% der Herzfehler gehörten der nichtcyanotischen Gruppe an.

Besprechung.

Über koordinierte Fehlbildungen bei congenitalen Herzfehlern liegen in der Literatur sehr unterschiedliche Mitteilungen vor, die sich teilweise auf zahlenmäßige Angaben beschränken. Von anatomischer Seite wurden koordinierte Fehlbildungen gefunden: Brumlik in 3%, Vierordt in etwa 11%, M. Abbott in über 18%, Gibsons u. Clifton in 27%, Gloor in 34%, Heck in 36% (bei 38 von 105 Säuglingen auf Grund klinischer und pathologisch-anatomischer Befunde). Bei klinischen Studien fanden: Brumlik in 6%, Durand u. Metianu in 13%, Lamy u. Schweissgut in 14% (bei 230 Vitien), MacMahon und Mitarbeiter in 21% (bei 101 von 488 Fällen), Irvine-Jones in 54%.

Wir haben, wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist, bei unseren Patienten weitgehend alle von der Norm abweichende Befunde erfaßt, wobei allerdings kleine Hautanomalien (Hämangiome, Pigmentanomalien) unberücksichtigt blieben. In 64 Fällen konnten unsere Feststellungen durch den pathologisch-anatomischen Befund ergänzt werden. Unsere Ergebnisse von 46,3% weiterer Fehlbildungen zeigen die große Bedeutung, die diesen Anomalien bei der Beurteilung von Patienten mit angeborenem Herzfehler zukommt. 9 (= 3%) der Kinder sind an ihren zusätzlichen Fehlbildungen gestorben.

Von mehreren Autoren (Campbell; Gibsons u. Clifton; MacMahon, MacKeown u. Record) wurde gefunden, daß die koordinierten Fehlbildungen stark variieren und daß zwischen ihnen und der Herzfehlbildung keine festen Beziehungen bestehen.

Gloor fand die Kombination mit Nierenmißbildung mit 18% gehäuft, Campbell u. Reynolds berichten von geistigen Defekten in 4% und von Thoraxdefor-

mierungen in etwa 15%, Donzelot stellte unter 623 congenitalen Vitien in 30% bei cyanotischen und in 14,3% bei nicht cyanotischen Vitien Wirbelsäulenanomalien fest und Durand u. Metianu berichten über Zusammentreffen mit Strabismus in 10—14%. Relativ häufig wird auch die Kombination mit Mongolismus genannt (Gloor: 12%, MacMahon und Mitarbeiter: 6,4%, Lamy u. Schweissgut: 4%, Durand u. Metianu: 3,5%, Campbell: 1,25%).

Umgekehrt aber sind Herzfehler (vorwiegend Septumdefekte oder Ostium atrioventrikulare commune) bei Mongolismus viel häufiger angegeben (van Hofe bei 150 Fällen 14 × = 9,9%, Kaiser u. Schmidt bei 245 Fällen 55 × = 22,45%, Hambach bei 24 Fällen 17 × = 70% und Benda sogar in 75%). Ähnlich verhält es sich mit der Kombination von Arachnodaktylie und Vitium cordis; sie wird bei congenitalen Vitien selten, dagegen congenitale Vitien (vorwiegend Vorhofseptumdefekte) bei Arachnodaktylie häufig angetroffen (Piper u. Irvine-Jones in 50%).

Somit darf man wohl bestimmte Beziehungen zwischen congenitalen Vitien und anderen Fehlbildungen annehmen, die aber vom Blickpunkt des Kardiologen aus gesehen nur eine geringe Rolle spielen.

Wir haben Mongolismus 16 × (= 5,3%) gefunden, davon entfallen 7 Fälle auf Herzscheidewanddefekte; Arachnodaktylie wurde nur 3 ×, Anomalien der Harnorgane 9 × festgestellt. Wirbelsäulenanomalien wurden bei 11 Kindern beobachtet; diese Feststellung beschränkte sich aber, mit Ausnahme von 3 Fällen von Spina bifida, auf die Brustwirbelsäule (Rö-Aufnahme des Thorax). Insgesamt haben wir von 300 Kindern mit congenitalen Vitien bei 139 neben dem Herzfehler noch 277 weitere Anomalien gefunden.

Untersuchungen über die Ursache der Fehlbildungen wurden von Lamy u. Schweissgut bei 230 Angiokardiopathien angestellt. Diese Autoren fanden 2mal in der Vorgeschichte Röteln, in 2,6% lag Blutsverwandtschaft vor, in 7,8% bestanden familiäre Herzfehler und in 6,5% andere familiäre Anomalien. Campbell machte bei 300 congenitalen Vitien entsprechende Untersuchungen und fand in 1,6% Rubeolen, in 7% Herzfehler in der Verwandtschaft der untersuchten Kinder, 2 Familien mit 2 Trägern von Herzfehlern, ferner zahlreiche andere Fehlbildungen in der Familie, öfter vorausgehende Tot- oder Fehlgeburten, 14mal Erkrankungen und 6mal Blutungen in den ersten Schwangerschaftswochen. Caussade und Mitarbeiter konnten unter 131 Fällen von congenitalen Anomalien in 21,3% eine genetische, in 24,4% eine Störung in der Gravidität und in 53,4% keine Ursache eruieren.

Wir haben in einem Drittel der Fälle anamnestische Hinweise erhalten, davon entfallen 24 auf Störungen in der Schwangerschaft, 11 auf vorausgegangene Fehl- oder Totgeburten sowie Lues bzw. Gonorrhoe und bei 56 wurden in der Familie angeborene Anomalien angegeben (davon 15mal angeborene Herzfehler und 15mal Diabetes).

Zusammenfassung.

Von 300 Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern wurden bei 139 (= 46,3%) weitere Anomalien an verschiedenen Organsystemen gefunden. Am häufigsten wurden Mikrocephalie, Skeletanomalien, cerebrale Abnormität sowie gewisse degenerative Zeichen, wie sie bei multiplen Abartungen vorkommen, beobachtet. Eine Bevorzugung von Kombinationen bestimmter Herzfehler mit anderen Fehlbildungen ist zwar vorhanden, besitzt aber vom kardiologischen Standpunkt aus keine signifikante Bedeutung.

Anamnestisch konnte nur in etwa 33% ein ätiologischer Hinweis gefunden werden. Die koordinierten Fehlbildungen liegen bei familiären Anomalien und Störungen (insbesondere Blutungen) in den ersten Schwangerschaftswochen deutlich höher. Es wird daraus geschlossen, daß diesen Faktoren in ätiologischer Hinsicht eine erhöhte Bedeutung zukommt. Ein direkter Erbgang wurde nur in wenigen Fällen beobachtet, in den anderen Fällen ist ein „crossing over" oder eine frühembryonale Schädigung im Sinne einer Phänokopie meist unbekannter Ursache anzunehmen. Auf die Bedeutung der koordinierten Fehlbildung für diagnostische, differentialdiagnostische und gutachterliche Tätigkeit wird hingewiesen.

Literatur.

Adams, F. H., G. W. Lund u. R. B. Disenhouse: J. Pediatr. **44,** 6, 674 (1954). — Abbott, M.: Atlas of cong. Heart Disease — Amer. Heart Assoc. 1936. — Benda, C. E.: Amer. med. Assoc. (Bull.) **139,** 979 (1949). — Brumlik: Rok. Cesk. Kardspol, Prague 1937 (zit). — Campbell, M.: Quart. J. Med., New Series Nr. **72,** 379 (1949). — Campbell, M., and G. Reynolds: Arch. Dis. Childh. **24,** 294 (1949). — Caussade, M., Neimann et Mme. Ginsbourger: Pédiatrie **5,** 1 (1950). — Donzelot, E., E. Strohl, M. Durand, C. Metianu et R. Heim de Balsac: Semaine Hôp. **27,** 51 (1951). — Durand, M., et C. Metianu: In Donzelot-d'Allaines: Traité des cardiopathies congenitales. Paris: Masson & Cie VI, 1954, S. 5ff. — Gibsons, S., and W. M. Clifton: Amer. J. Dis. Childh. **55,** 761 (1938). — Gloor, F.: Ann. paediatr. (Basel) **181,** 2, 99 (1953). — Hambach, R.: Ann. paediatr. (Basel) **183,** 77 (1954). — Heck, W.: Die Klinik der cong. Angiokardiopathien im Säuglings- und Kleinkindesalter. Fischer 1954, z. Zt. im Druck. — Irvine-Jones, E.: Amer. Heart. J. **2,** 121 (1926). — Kaiser, A., u. F. Schmidt: Münch. med. Wschr. **1952,** 43. — Lamy, M., u. O. Schweissgut: Ann. paediatr. (Basel) **171,** 245 (1948). — MacMahon, B., Th. MacKeown and R. G. Record: Brit. Heart J. **15,** 2, 121 (1953). — Piper, R. K., and E. Irvine-Jones: Amer. J. Dis. Childh. **31,** 832 (1926). — Vierordt, H.: Die angeb. Herzkrankheiten in Nothnagel Spez. Path. u. Ther. **15,** 1885.

Privatdozent Dr. med. Wilhelm Heck, Universitäts-Kinderklinik, Göttingen, Kirchweg 38.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 551—563 (1955).

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin, Kaiserin Auguste Victoria-Haus
(Leiter: Professor Dr. A. Loeschke).

Über Leukocytenwanderungen bei Säuglingen*.

I. Mitteilung.

Von

Leonore Ballowitz und Hasso Schäfer.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. März 1955.)

Will man Aussagen über Abwehrvorgänge im Organismus machen, so wird man versuchen, neben den humoralen Stoffen — wie Bakteri-cidinen, Opsoninen, Bakteriotropinen usw. — auch die Funktionen der Leukocyten näher zu untersuchen. Zu quantitativen Messungen eignen sich verschiedene Lebenseigenschaften der Leukocyten. An *chemischen Vorgängen* können neben der Zellatmung verschiedenartige fermentative Abläufe *in den Leukocyten* (Oxydationen, Reduktionen, Proteolysen, Lipolysen, Glykolysen usw.) bestimmt werden. Diese Stoffwechselvorgänge haben eine erhebliche Bedeutung bei der Vernichtung der in die Leukocyten aufgenommenen Krankheitserreger.

Daneben können mechanische Funktionen der Zellen untersucht werden. Allgemein üblich ist die Bestimmung der *Phagocytose*. Es gelingt hierbei mit verhältnismäßig großer Genauigkeit sowohl die Menge der aufgenommenen Bakterien wie den Prozentsatz der phagocytierenden Zellen zu bestimmen. Trotzdem kann die Phagocytosefähigkeit der Leukocyten nicht unbedingt als ein sehr feines Zeichen für eine ungeschädigte Zellaktivität angesehen werden. Mechanisch erheblich alterierte Zellen sind hierzu noch fähig. Auch dann, wenn Leukocyten mit Blausäure so weit vergiftet worden sind, daß ihre Atmung aufgehört hat, können sie noch phagocytieren (Fleischmann).

Nach Tunnicliff und Tobler ist die phagocytotische Kraft des Blutes bei Neugeborenen kaum geringer als bei Erwachsenen. Im Nabelschnurblut soll sie nach Matoth allerdings deutlich vermindert sein. Tobler findet bei gesunden Brustkindern keine höheren Phagocytosewerte als bei künstlich ernährten Säuglingen. Der Autor folgert aus seinen Untersuchungen, daß die phagocytäre Kraft des Blutes kein Maßstab für die

* Herrn Professor Dr. H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet.

Beurteilung der Widerstandskraft des Organismus, z. B. gegenüber Staphylokokkeninfektionen sein kann. Sie könne höchstens einen Ausdruck für die „Abwehrbestrebungen" des Körpers bilden.

Verhältnismäßig leicht lassen sich die *amöboiden Bewegungen* von Leukocyten in vitro beobachten. Von den verschiedenen Leukocytenformen zeigen vorwiegend die Granulocyten amöboide Beweglichkeit. Aktive Fortbewegungen von Lymphocyten sind in vitro nur schwer zu beobachten. Die in dieser Arbeit angeführten Bewegungen beziehen sich fast ausschließlich auf Granulocyten. Um solche *Wanderungswege* der Leukocyten zu *messen*, sind verschiedene Verfahren angewandt worden (s. auch Kosenow). Schon 1920 beschäftigt sich Commandon mit der Messung dieser Bewegungen. v. Philipsborn verfolgt jeweils den Weg einzelner Zellen in einem Deckglaspräparat aus Capillarblut mit Hilfe eines Ocularnetzes. Die dabei gefundenen Gesetzmäßigkeiten bei gesunden und kranken Menschen sowie die Einflüsse von Änderungen des umgebenden Blutmilieus werden in zahlreichen Arbeiten seit 1923 von ihm beschrieben. Der Autor hat gewisse Leistungsnormen für die Leukocytenwanderung aufstellen können. Seitz u. Führus bedienen sich in den letzten Jahren einer ähnlichen Methode und verwenden hierbei das Phasenkontrastmikroskop. Derartige Messungen sind sehr zeitraubend, da ja eine möglichst große Anzahl von Zellen nebeneinander beobachtet werden muß.

Der von den einzelnen Leukocyten zurückgelegte Weg wird auch bei der Darstellung der chemotaktischen Anlagerung an Stärkekörner (Delaunay, Lebrun u. Barber) beurteilt. Die Handhabung eines solchen Verfahrens ist im Deckglaspräparat verhältnismäßig einfach. Es kann vor allem rasch über das Verhalten vieler Zellen etwas ausgesagt werden. Die genaue Messung der Fortbewegung stößt aber auf erhebliche Schwierigkeiten. Geringe Verzögerungen der Wanderungsgeschwindigkeit können kaum ermittelt werden.

Besser meßbare Werte ergeben sich dann, wenn nicht die Bewegungen eines Leukocyten, sondern diejenigen einer größeren Zellgruppe bestimmt werden.

Man kann hierfür Verfahren aus der Gewebezüchtung heranziehen und Kulturen aus Knochenmarkbröckeln oder z. B. aus Leukocytenhaufen aus einem Speckhautgerinsel in entsprechenden Nährmedien anlegen. Planimetrisch bestimmt wird hierbei die in der Zeiteinheit erreichte Größe der radiär um den explantierten Bröckel entstandenen Auswanderungszone. Noch günstiger erscheinen rein lineare Messungen. Solche Verhältnisse können erreicht werden, wenn Blut in einem Röhrchen oder noch besser in einer sehr schmalen Kammer nach dem Sedimentieren der Erythrocyten zum Gerinnen gebracht wird. Oberhalb der Erythrocytenschicht setzen sich in einer schmalen Zone die Leukocyten in der Speckhaut ab. Sie wandern im Laufe von Stunden in das darüberstehende Plasma hinein. Die Entfernung der am weitesten gewanderten Zellen von der Erythrocytengrenze kann jederzeit mit

einem Ocularmikrometer gemessen werden. Mit derartigen Verfahren haben z. B. Ketchel u. Favour und Martin und Mitarbeiter sowie Cluff Beobachtungen über die Leukocytenwanderungen vorgenommen.

Wir haben unsere hier zu erörternden Untersuchungen in Anlehnung an die Methoden von Martin, Pierce, Middlebrook, Dubos und Chanturi durchgeführt. Auf einen Objektträger wird durch Erwärmung ein U-förmig geschnittenes Filterpapier, das vorher mit Paraffin (Schmelzpunkt 56—58°) getränkt ist, aufgeklebt. Diese Filterpapiere haben wir uns von einem Buchbinder immer in der gleichen Form ausstanzen lassen. Das einzelne Blatt ist gleichbreit wie der Objektträger, erreicht aber die Länge des Objektträgers um 2 cm nicht. Über die ausgesparte U-Form dieses Filterpapieres haben wir ebenfalls mit Paraffin ein rechteckiges Blättchen aus Styroflex-Folie[1] geklebt. Zwischen Objektträger und Styroflex-Folie ist durch das Dazwischenkleben des Filterpapieres ein U-förmiger capillärer Spalt entstanden. In diesen wird das zu untersuchende Blut mit Zusatz von Heparin eingefüllt. Der obere Rand wird nach dem Einfüllen des Blutes mit Paraffin vom Schmelzpunkt 38—40° verschlossen[2]. Anschließend werden die Präparate in weite Zentrifugengläser, die mit eiskalter physiologischer Kochsalzlösung gefüllt sind, gestellt. Es wird 5 min lang bei 1000 bis 1500 Umdrehungen zentrifugiert. Füllen und Zentrifugieren erfolgen bei Temperaturen um 4° C, da sich bei diesen Temperaturen die Leukocyten nicht an der Glaswand festsetzen. Die hauptsächlichste Schwierigkeit liegt in der Auffindung derjenigen Heparinkonzentration, die eine Gerinnung erst in dem Augenblick ermöglicht, wenn die Präparate aus der Zentrifuge genommen werden. Auf Grund der Untersuchungen von Martin ist bekannt, daß eine 0,1%ige Heparinkonzentration eine totale Wanderungshemmung der Leukocyten bedingt, während bei 0,08% keine Hemmung mehr vorhanden ist. Wir haben Liquemin Roche (1 cm^3 enthält 5000 IE bzw. 39 mg Heparin) etwa in der Verdünnung von 1:12000 bis 1:15000 dem Blut zugegeben. Durch das Zentrifugieren setzen sich die Leukocyten in einer gegen das Plasma und die Erythrocyten scharf begrenzten Zone ab. Die Dicke wird mittels eines Ocularmikrometers bestimmt. Nach der Erstablesung werden die Kammern in aufrechter Stellung bei 37°C bebrütet. Nach 3, nach 6 und zeitweilig 24 Std haben wir die Wanderung der Leukocyten in die Plasmazone gemessen. Die Maßangaben in den Tabellen erfolgen in Skalenteilen des Ocularmikrometers. 50 Skalenteile entsprechen 0,7 mm.

In Vorversuchen galt es zunächst zu klären, wie weit *äußere Einflüsse*, z. B. *unterschiedliche H-Jonenkonzentrationen*, die Leukocytenwanderung beeinflussen können. Albrecht hat gezeigt, daß Säurezusatz das Wanderungsvermögen heraufsetzt. Aus Chemotaxis-Versuchen (Feringa und Gräff) ist bekannt, daß Leukocyten bei bestehendem H-Ionenkonzentrationsgefälle von sauren Stoffen angezogen werden. Um die Verhältnisse in unserer Versuchsanordnung zu überprüfen, haben wir dem Blut im Verhältnis 1:10 physiologische NaCl-Lösung zugesetzt, die durch Zugabe von n Salzsäure bzw. n Kalilauge verändert worden ist. Als äußerste Werte sind p_H 1 und p_H 10 erreicht worden. Eine wesentliche Beeinträchtigung der Leukocytenwanderung hat sich nicht ergeben. Es ist danach anzunehmen, daß ein derartiger Säure- oder Laugenzusatz durch die Blutpuffersubstanzen weit-

[1] Norddeutsche Seekabelwerke, Nordenham.

[2] Wahrscheinlich läßt sich die Herstellung der Objektträger durch eine inzwischen von Cluff veröffentlichte Modifikation vereinfachen. An Stelle des paraffingetränkten Filterpapiers soll ein U-förmiger Parafilm bei 80° zwischen Objektträger und Deckglas geklebt werden.

Schwester Ilse Drewke möchten wir für ihre Unterstützung bei der Herstellung der Objektträgerkammern vielmals danken.

gehend ausgeglichen wird. Somit brauchen auch besondere Einflüsse des Glases (Alkaliabspaltung) oder des Paraffins nicht berücksichtigt zu werden.

Beim Zusatz hypertoner NaCl- und Traubenzuckerlösung zeigt sich parallel zum Anstieg der Konzentration eine zunehmende Hemmung der Wanderung. Wird 2%ige NaCl-Lösung 1:10 dem Blut zugesetzt, so ist die Hemmung gerade erkennbar. Bei Zugabe von 20% NaCl-Lösung bewegen sich die Leukocyten nicht mehr. Vergleichsweise sind in einzelnen Versuchen 6% NaCl- und 40% Traubenzuckerlösung zugeführt worden. Die Traubenzuckerlösung übertrifft 7,4mal die Blutisotonie, die NaCl-Lösung 6,6mal. Trotzdem ist die Hemmwirkung der NaCl-Lösung in 3 Versuchen erheblich stärker als die der Traubenzuckerlösung gewesen. *Erhöhung der molekularen Konzentration* im Nährmedium wirkt sich demnach erst bei einer erheblichen Größe aus. Geringfügige Eindickungen, wie sie u. U. beim Einfüllen des Blutes in die Kammer vorkommen können, dürften keine Bedeutung haben. Bei höheren Konzentrationen ist die chemische Zusammensetzung der verwandten Zusätze nicht gleichgültig. Eine chemotaktische Wirkung von Glucose auf Leukocyten ist nach den Versuchen von Kuna u. Chambers nicht zu erwarten.

Bevor die gefundenen Werte über die bei verschiedenen Menschen von den Leukocyten zurückgelegten Strecken im einzelnen angeführt werden, erscheint es angebracht, noch kurz auf *morphologische Veränderungen der Zellen während der Bewegungen* einzugehen. Ferner müssen die in vitro infolge unvermeidbarer Schädigungen allmählich einsetzenden Absterbevorgänge der Leukocyten kurz skizziert werden. Diese Vorgänge sind von uns im Phasenkontrastmikroskop verfolgt worden. Schon v. Philipsborn hat bei einfacher lichtmikroskopischer Beobachtung der ungefärbten Leukocyten viele dieser Vorgänge sehr eindrucksvoll beschrieben. Neuerdings sind unter Verwendung des Phasenkontrastbildes die Bewegungsvorgänge der ungeschädigten Leukocyten z. B. von Franke, Kosenow, Seitz, Führus u. a. dargestellt worden. Die Änderungen der Form erfolgen nicht absolut fließend sondern etwas ruckförmig. In den meisten Fällen wird zunächst ein Plasmafortsatz (Führungsköpfchen nach Franke) in einer Richtung ausgestreckt, und der Zelleib einschließlich des Kernes kriecht allmählich nach. Im Protoplasma zeigen sich dabei rasche Bewegungen der feinen Granula, einzelne Strömungsrichtungen sind vor allem in dem Plasmafortsatz erkennbar. Bei unserer Versuchsanordnung war stellenweise deutlich zu sehen, wie einzelne Leukocyten an Fibrinfäden entlang krochen. Das feine viel verzweigte Fibrinnetz war in allen Versuchen im Plasma sehr gut erkennbar. Mit zunehmendem Alter eines Präparates hören die amöboiden Bewegungen allmählich auf. Nach 24 Std sind sie meistens gerade noch wahrnehmbar. Die Zellen runden sich ab, vorher ist häufig ein Übergangsstadium mit spitzzulaufenden Fortsätzen erkennbar. Neben Änderungen in der Beweglichkeit treten nach 12—24 Std allmählich zunehmende Strukturveränderungen im Protoplasma der Zellen auf. Die zarten Granula der Neutrophilen vergröbern sich häufig. Es treten vorübergehend sehr eindrucksvolle Bewegungen (wahrscheinlich Molekularbewegungen) dieser groben Granula auf. Vacuolen werden vermehrt beobachtet. In anderen Zellen hellt sich das Plasma vorübergehend auf. Teilweise markiert sich in diesem Stadium der Kern auffallend stark. Die Lichtbrechung entspricht dem glänzenden bzw. intermediären Kerntyp nach Zollinger. Diese Veränderungen sind bei der von uns gewählten Versuchsanordnung nach 2—3 Tagen ausgeprägt. Derartige nekrobiotische Veränderungen sind an den Leukocyten im Phasenkontrastbild von Hansen, Haupt, K. u. L. Ballowitz u. a. beschrieben worden.

Untersuchungen über das Verhalten der Leukocytenwanderung in vitro sind bisher vorwiegend an Leukocyten von erwachsenen Menschen und von Tieren durchgeführt worden. Es ergeben sich hierbei vor allem

bei den Beobachtungen an menschlichen weißen Blutkörperchen erhebliche *Unterschiede* bezüglich *der Wanderungsaktivität von Leukocyten verschiedener Individuen*. Auch bei den von uns durchgeführten Kontrolluntersuchungen an gesunden Erwachsenen (Schwestern und Ärzten unserer Klinik) haben sich derartige Differenzen gezeigt (s. Abb. 1). Innerhalb

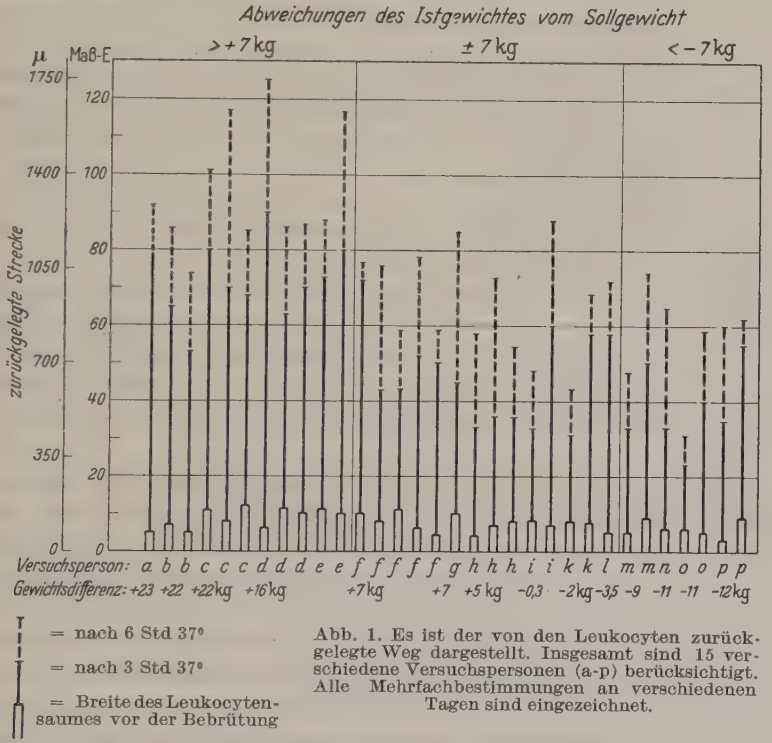


Abb. 1. Es ist der von den Leukocyten zurückgelegte Weg dargestellt. Insgesamt sind 15 verschiedene Versuchspersonen (a-p) berücksichtigt. Alle Mehrfachbestimmungen an verschiedenen Tagen sind eingezeichnet.

von 6 Std haben z. B. Leukocyten einer Versuchsperson 125 Maßeinheiten (1750 μ) diejenigen einer anderen 31 Maßeinheiten (430 μ) zurückgelegt. Dabei besteht anscheinend eine gewisse Konstanz bei dem gleichen Individuum. Wie weit *tages-* oder *jahreszeitliche Schwankungen* regelmäßig auftreten, ist unseres Wissens bisher noch nicht näher untersucht worden. Klimatische Einflüsse auf die Klebrigkeit der Leukocyten hat V. Philipsborn beschrieben. Eine vermehrte Klebrigkeit geht im allgemeinen mit erhöhter Phagocytose aber mit in vitro sich rasch erschöpfender Beweglichkeit einher. Seitz vermutet, daß mit *zunehmendem Alter* bei Erwachsenen eine geringe Verlangsamung der Leukocytenbewegung auftritt. Matoth hat im Nabelschnurblut verminderte Leukocytenbewegungen gefunden. Kuna u. Chambers haben bei Ratten den Einfluß von *Hunger* auf die Leukocytenwanderung studiert. Hatten

die Tiere vor dem Versuch 36 Std lang gehungert, so bewegten sich die Leukocyten deutlich rascher als diejenigen von satten Tieren. Wurden die Tiere 5—6 Tage lang nicht gefüttert, so war kaum noch eine Bewegung der Leukocyten erkennbar. Mono- und Disaccharide wirkten nur auf Leukocyten von hungrigen Tieren (36 Std nüchtern) chemotaktisch, während Polysaccharide — Stärke und Glykogen — auch Leukocyten von satten Tieren anlockten.

Da möglicherweise auch beim Menschen Schwankungen in der Bewegungsaktivität der Leukocyten nach der Nahrungsaufnahme auftreten können, haben wir für unsere Versuche das Blut am Vormittag zwischen 9 und 10 Uhr abgenommen. Die Erwachsenen sind nüchtern gewesen, die Säuglinge haben die letzte Mahlzeit 4 Std vorher erhalten.

In der Abb. 1 haben wir die von uns in Kontrollversuchen bei Erwachsenen gefundenen Werte zusammengestellt. Die einzelnen Versuchspersonen sind nach der *Abweichung ihres Körpergewichtes vom Normalgewicht* angeordnet. Ganz links stehen die Befunde der am meisten übergewichtigen, rechts die der am meisten untergewichtigen Personen. Eine gewisse Abhängigkeit der Wanderungsgeschwindigkeit der Leukocyten vom Körpergewicht scheint möglich. Zu statistischen Berechnungen ist die Zahl der durchgeführten Untersuchungen jedoch noch zu gering.

Die Leukocytenbewegung in vitro ist deutlich von der *Temperatur* abhängig. Hierauf ist schon von den ersten Untersuchern dieser Vorgänge hingewiesen worden (v. Philipsborn, Lewis u. Webster, Mc Cutcheon). Nach Duchon bleiben die Leukocyten bei Temperaturen unter 15° inaktiv. Ihre Bewegung nimmt mit der Annäherung der Temperatur an 37° zu. Bei 41° läßt die Aktivität wieder nach und verschwindet bei 45°. (Unsere Präparate sind bei 37° bebrütet worden.)

Von normalen Serumbestandteilen wirken *ionisiertes Ca* und *Gammaglobuline* anregend auf die Leukocytenbewegung (Allgoewer sowie Allgoewer u. Süllmann). Menkin beschäftigt sich in zahlreichen Veröffentlichungen mit Entzündungsstoffen in sterilen Exsudaten. U. a. trennt er eine polypeptidähnliche Substanz das „Leukotaxin" ab. Dieser Stoff soll aus geschädigten Zellen frei werden und beschleunigt die Leukocytenauswanderung. Moon, Tershakovec und Mitarbeiter haben festgestellt, daß aus normalen tierischen Geweben nach kurzer Autolyse wasserlösliche Substanzen extrahiert werden können, die Leukocyten sowohl in vivo wie in vitro anziehen. Sie nehmen ebenfalls eine *Absonderung aus „verletzten Zellen"* an und erwägen eine derartige Leukocytenchemotaxis bei nicht bakteriellen Entzündungsvorgängen (z. B. nach mechanischen, chemischen, thermischen oder elektrischen Irritationen). Von den Autoren wird die Frage erörtert, ob die unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit der Leukocyten auch bei gesunden Menschen

durch verschiedenartige Abgabe derartiger Stoffe ins Plasma bedingt sein könnte. Ketchel u. Favour hatten vorher festgestellt, daß *Plasmafaktoren* einen erheblichen Einfluß auf die Wanderungsgeschwindigkeit ausüben können. Sie vertauschten untereinander Blutzellen und Plasma von 2 Versuchspersonen. Die Leukocyten der Person A wanderten im eigenen Plasma langsam und im Plasma der Person B schnell. Umgekehrt wanderten die Zellen der Person B im eigenen Plasma schnell und im fremden Plasma langsam. Wir stellten einzelne entsprechende Versuche an und fanden ebenfalls eine Wanderungsbeschleunigung von im eigenen Serum sehr langsam wandernden Leukocyten im Serum eines anderen Säuglings. Auch das Umgekehrte war feststellbar. Allerdings wurde dabei die Geschwindigkeit des Partners im fremden Plasma nicht erreicht. Die Differenzen blieben so groß, daß geringe Reste von verbleibendem Eigenplasma hierfür nicht verantwortlich gemacht werden konnten. Wir möchten deshalb neben einer Regulierung der Wanderungsgeschwindigkeit durch Plasmafaktoren noch Leukocyteneigentümlichkeiten annehmen.

Einflüsse *hormonaler Stoffe* auf die Leukocytenwanderung beschreibt schon 1924 Bond. Eine Anregung der Bewegungen beobachtet Albrecht beim Zusatz von ACTH in vitro. Interessanterweise wird die Phagocytose durch Cortison und ACTH gehemmt (Ludany, Vajda und Mitarbeiter). Seitz und Führus vermuten eine nervöse Regulierung des Bewegungsausmaßes der Leukocyten. Vom Nervengewebe ins Serum abgesonderte Stoffe sollen eine Vermittlerrolle spielen. Sie finden im allgemeinen eine Zunahme der Leukocytenbewegung nach körperlicher Arbeit (sympathikotone Erregung) und eine Abnahme nach Gaben von Stammhirnnarkotica. Nach Venenpunktionen (adrenergischer Reiz) zeigt sich eine Beschleunigung, die nach Adrenalininjektion noch stärker wird. Acetylcholininjektionen haben keinen sicheren Einfluß. Möglicherweise wird hierbei der Effekt durch einen gegensinnigen Reiz der Punktion als solcher aufgehoben. Bei Patienten mit vegetativer Dystonie ist die Wanderungsgeschwindigkeit etwas verlangsamt. Die neurohumorale Steuerung dieser Vorgänge scheint danach wahrscheinlich. Bemerkenswert ist in dieser Hinsicht eine eigene Beobachtung bei einem Kleinkind mit extrem großen Hydrocephalus. Im Blut dieses Kindes haben bei mehrfachen Kontrollen Leukocytenbewegungen fast vollständig gefehlt.

Auf die *Veränderungen der Leukocytenaktivität im Verlaufe verschiedener Erkrankungen* soll hier nicht näher eingegangen werden. Besonderheiten, die bei Bakterienzusatz in vitro auftreten, werden in der folgenden Mitteilung erörtert. Es sei nur darauf hingewiesen, daß v. Philipsborn schon 1930 auf Abweichungen im Erregungszustand der Leukocyten bei gesunden und kranken Menschen hingewiesen hat. Er unterscheidet übermäßig erregte, gelähmte und erschöpfte Zellen.

Selbst die Vielzahl der erwähnten Einzelbeobachtungen vermag die Unterschiede in der Wanderungsgeschwindigkeit der Leukocyten bei den einzelnen Menschen nicht völlig befriedigend zu erklären. Sicher-

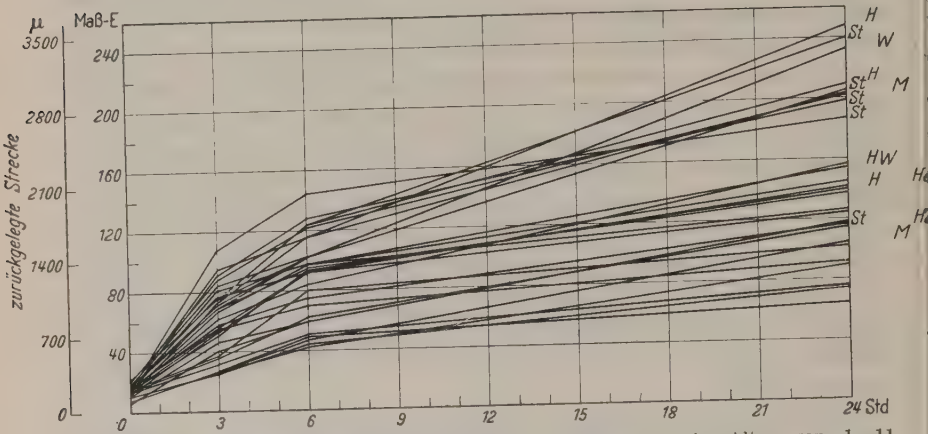


Abb. 2a. Leukocytenwanderung bei 15 gesunden Säuglingen im Alter von 1—11 Monaten. Es ist der von den Leukocyten innerhalb von 24 Std zurückgelegte Weg dargestellt. Rechts sind die Mehrfachbestimmungen, die bei 7 Säuglingen vorgenommen werden konnten, gekennzeichnet.

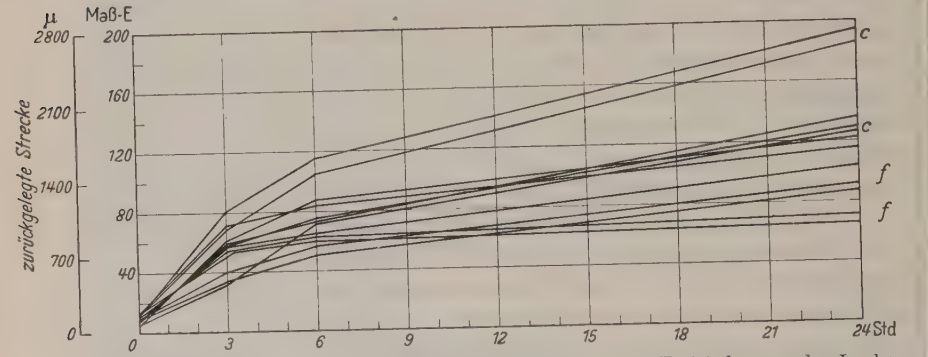


Abb. 2b. Leukocytenwanderung bei 10 gesunden Erwachsenen. Es ist der von den Leukocyten innerhalb von 24 Std zurückgelegte Weg dargestellt. Doppelbestimmungen sind rechts gekennzeichnet.

lich wird die Bewegungsaktivität der Zellen im Einzelfall von den verschiedensten variablen Faktoren beeinflußt. Daneben scheinen aber gewisse konstitutionelle Einflüsse beim Menschen individuelle Leukocyteneigentümlichkeiten zu bewirken. Vielleicht lassen sich nach weiteren Beobachtungen später einzelne Typen aufstellen. In diesem Zusammenhang erscheint die Untersuchung der Leukocytenwanderung bei Säuglingen wünschenswert.

Um einen Überblick über die von uns in 106 Einzelversuchen *bei 52 gesunden Säuglingen* gewonnenen Werte über die Geschwindigkeit der

Leukocyten zu erhalten, ist es zweckmäßig, die Ergebnisse nach verschiedenen Gesichtspunkten zu vergleichen. Infolge der unphysiologischen Bedingungen in den Präparaten in vitro nimmt die Wanderungsgeschwindigkeit nach der Entnahme im Laufe von Stunden allmählich ab. In der Abb. 2 sind diese Verhältnisse bei 15 Säuglingen und 10 Erwachsenen dargestellt. Es sind diejenigen Versuche verwertet worden, bei denen neben dem 3- und 6 Std-Wert auch der 24 Std-Wert bestimmt worden ist. Mehrfach- und Doppelbestimmungen sind besonders gekennzeichnet. Beide Kurven verlaufen gleichartig. Die prozentual größte Strecke wird innerhalb der ersten 3 Std zurückgelegt. Zwischen 3 und 6 Std verlaufen die Kurven nur wenig flacher. Bei den Erwachsenen sind nach 6 Std bereits $^2/_3$ der in 24 Std erreichten Entfernung zurückgelegt. Ähnlich verhält es sich bei den meisten Säuglingen. In einzelnen Versuchen mit besonders rascher Wanderung legen die Leukocyten jedoch zwischen 6 und 24 Std fast noch einmal so viel Weg zurück als bis zu 6 Std. Ein derartiges Bild hat sich sowohl bei einzelnen jungen wie bei älteren Säuglingen ergeben. Eine *stärkere Vulnerabilität von Säuglingsleukocyten* im Vergleich zu denen Erwachsener ist danach *nicht anzunehmen*. Diese Beobachtung scheint deshalb besonders bemerkenswert, da in älteren Arbeiten an Leukocyten von Neugeborenen eine leichtere Zerfließbarkeit und Zerstörbarkeit durch Reagentien (Silbermann, Hofmeier, Lippmann) und eine herabgestzte osmotische Resistenz (Gallo) im Vergleich zu den Zellen Erwachsener angegeben wird.

Bei der Betrachtung der Wanderungsgeschwindigkeit in den verschiedenen Altersklassen der Säuglinge zeigt sich kein markanter Unterschied. In allen Altersstufen finden wir Leukocyten mit schneller wie solche mit langsamer Wanderung. Bei 4 Neugeborenen im Alter von 7—13 Tagen sind die Leukocyten in 6 Std zwischen 73 und 128 Maßeinheiten (1020—1790 μ) gewandert. Leukocyten von Zwillingsfrühgeborenen (Gewicht 2190 g und 2480 g) haben am 22. Lebenstag 80 (1120 μ) bzw. 118 Einheiten (1650 μ) in 6 Std zurückgelegt. In der folgenden Tabelle sind die Durchschnittswerte aus den Altersstufen angegeben. Es werden die Erstbestimmungen bei den einzelnen Säuglingen gesondert angeführt. Da das Blut vieler Säuglinge mehrfach — in verschiedenem Alter — untersucht worden ist, werden daneben die Durchschnittswerte aller in den bestimmten Altersklassen untersuchten Säuglinge in ( ) angeführt. Diese letzteren Werte liegen jeweils etwas über den Werten der Erstbestimmung. Der Unterschied dürfte damit zusammenhängen, daß Säuglinge, deren Leukocyten im ersten Versuch weit gewandert sind, häufiger zu Nachuntersuchungen herangezogen worden sind als diejenigen mit langsam wandernden Leukocyten. (Die in den folgenden Mitteilungen erörterten Einflüsse von pathogenen Keimen und von Antibiotica auf die Leukocytenbewegung ließen sich

bei schneller Wanderung besser darstellen). Obwohl die Einzelwerte bei mehrfachen Untersuchungen der gleichen Kinder unterschiedlich hoch liegen können, bleibt meistens doch der Wanderungstyp — schnell oder langsam — erhalten. Mittlere Geschwindigkeiten werden gelegentlich sowohl von Leukocyten mit schneller wie von solchen mit langsamer Beweglichkeit erreicht. Ähnliche Verhältnisse sind auch auf der Abb. 1, auf der die Untersuchungen bei Erwachsenen dargestellt sind, zu erkennen. Bei den 22 Säuglingen, die über mehrere Monate beobachtet

Tabelle 1.

Alter der Säuglinge	Anzahl der Bestimmungen	Zurückgelegte Strecke (50 Maßeinheiten ≈ 700 μ) nach 3 Std	nach 6 Std
0—1 Monat	14	58	81
1—2 Monate	18 (28)	45 (52)	70 (76)
2—3 „	5 (19)	50 (53)	76 (82)
3—4 „	(12)	(62)	(91)
4—7 „	10 (22)	49 (56)	75 (83)
7—12 „	5 (11)	45 (58)	72 (89)
Kleinkinder 1—3 Jahre	5 (7)	45 (43)	73 (72)
Erwachsene	15 (32)	53 (54)	72 (74)

werden konnten, sind die Schwankungen unregelmäßig verlaufen. *Eine Zu- oder Abnahme der Leukocytenaktivität mit zunehmendem Alter hat sich nicht ergeben.*

Ähnlich wie bei den Erwachsenen haben wir die Säuglingswerte in den einzelnen Altersklassen nach dem *unterschiedlichen Körpergewicht* der Kinder zusammengestellt. Dabei haben sich *keine faßbaren Unterschiede* gezeigt. Allerdings weichen die Gewichte der Säuglinge von den Normalwerten verhältnismäßig weniger ab, als bei den Erwachsenen, da wir zu diesen Untersuchungen nur gesunde Säuglinge herangezogen haben.

Bedeutsam erscheinen Befunde bei Säuglingen mit exsudativer Diathese. Ein Säugling, der an ausgedehntem Ekzem leidet, ist im III. Trimenon mehrmals untersucht worden. Nach 6 Std haben sich folgende Durchschnittswerte an verschiedenen Versuchstagen ergeben: 98, 122, 96 Maßeinheiten (1300—1700 μ). Die Zahlen liegen oberhalb des Durchschnitts. Die Werte werden aber von anderen gesunden Säuglingen häufig überschritten. Diese Verhältnisse wären in weiteren Beobachtungen noch eingehender zu klären. Besonders aufschlußreich können ferner Untersuchungen an Säuglingen mit Infektionskrankheiten und akuten und chronischen Ernährungsstörungen sein. Sie konnten aber im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden.

Für die Abwehr von Krankheitskeimen durch Leukocyten müssen mehrere Funktionen dieser Zellen voll wirksam sein. Die Leukocyten wandern durch Diapedese aus dem Blut ins Gewebe. Hier müssen sie sich gut amöboid zum Krankheitsherd hin bewegen. Die Krankheitserreger werden von den Granulocyten phagocytiert. Schließlich müssen die Keime durch vielfältige fermentative Vorgänge abgebaut — verdaut werden. Unterstützt werden kann dieser Vorgang noch durch die Absonderung von Leukinen (humoralen baktericiden Stoffen) aus den Leukocyten ins Serum. Ausfall oder Schwächen einzelner dieser Leistungen würden den Erfolg in Frage stellen. Fragt man sich nun, inwieweit die Leukocyten von Säuglingen zu einer solchen Abwehrleistung fähig sind, so kann man nach unseren Untersuchungen annehmen, daß ihre Bewegungsaktivität schon in den ersten Tagen voll entwickelt ist. Eingangs ist bereits auf die gute vom Erwachsenen nicht unterschiedliche Phagocytose der Leukocyten von Neugeborenen und Säuglingen hingewiesen worden. Die von Matoth beschriebene Verminderung der Leukocytenbeweglichkeit und der Phagocytosefähigkeit im Nabelschnurblut kann nur ganz kurze Zeit bestehen. Ebenso dürfte Abweichungen der Klebefähigkeit an Glas bei den Leukocyten der ganz jungen Neugeborenen, wie sie Junghans gefunden hat, kaum eine Bedeutung für Abwehrreaktionen zukommen. Unseres Wissens sind genaue Untersuchungen über die fermentativen Leistungen der Leukocyten, wie sie für die Verdauung der aufgenommenen Krankheitskeime notwendig sind, bei Säuglingen bisher nicht durchgeführt worden. In der Form und Größe bestehen keine Unterschiede an den ausgereiften polymorphkernigen Zellen bei Erwachsenen und Neugeborenen. Hierin ist ein eindrucksvoller Unterschied zu anderen beim Neugeborenen noch unreifen Gewebszellen zu erkennen. Die einzelnen quergestreiften Muskelfasern oder Nervenzellen sind beim Neugeborenen wesentlich kleiner als beim Erwachsenen. Leberzellen verdoppeln ihren Durchmesser im Laufe der Entwicklung.

Überblickt man die angeführten bisher untersuchten *Leukocyteneigenschaften und -fähigkeiten*, so erscheinen sie *schon beim Neugeborenen weitgehend ausgereift*. Wesentliche „werdende Funktionen" (Salge) können wir bei ihnen im extrauterinen Leben nicht mehr feststellen. Diese Befunde könnten dafür sprechen, daß die *Granulocyten phylogenetisch alte Zellen* darstellen. Die Vermutung wird durch den Nachweis von Myeloblasten, Myelocyten und granulierten Leukocyten schon beim Fetus von 6½ cm Länge (Naegeli) gestützt. Zu dieser Zeit ist das Knochenmark noch nicht angelegt. Auch Knoll hat schon im Beginn des 2. Monats Oxydase positive Myeloblasten gefunden. Dagegen zeigen sich die ersten Lymphocyten im embryonalen Blut erst am Ende des 3. bzw. Anfang des 4. Monats.

Amöboide Bewegungen der Leukocyten und *Phagocytose* von Krankheitserregern müssen als *getrennte Funktionen der weißen Blutzellen* angesehen werden. Zwar werden sie von vielen Schädlichkeiten gleichsinnig betroffen, doch reagieren sie gegenüber einzelnen anderen Alterationen unterschiedlich. Phagocytose ist oft bei geschädigten Zellen noch möglich, während Bewegungen nicht mehr ausgeführt werden können (s. auch Friedemann u. Schönfeld). Plasmaeiweißkörper oder mindestens ein kolloidales Milieu sind für die amöboiden Bewegungen notwendig, nicht

Tabelle 2.

Alter des Säuglings	Wanderung nach 6 Std (50 Maßeinheiten $\approx 700\mu$)	% phagocytierender Zellen	Anzahl phagocytierter Keime in dem einzelnen Leukocyten	Chemotaktische Anlagerung an Stärkekörner
19 Tage	48	99	12,8	+
26 Tage	105	98	8,8	(+)
1 Monat	36	79	6,6	++
1 Monat 8 Tage	37	99	8	+
3 Monat 19 Tage	65	99	13,4	++
4 Monat 13 Tage	83	77	6,1	+
1 Jahr 3 Mon.	48	95	9,2	++

hingegen für die Phagocytose. In NaCl-Lösung aufgeschwemmte Leukocyten sind abgerundet und unbeweglich. Trotzdem können sie verhältnismäßig gut phagocytieren. Bei der Chloroformvergiftung verschwindet ebenfalls die Beweglichkeit, dagegen bleibt die Phagocytose lange fast unverändert erhalten (Fleischmann). Ähnliche Unterschiede ergeben sich auch bei der Einwirkung von cytotoxischen Immunseren (K. Ballowitz). ACTH regt dagegen, wie schon erwähnt, die Wanderungsaktivität an und hemmt die Phagocytose.

In einzelnen Versuchen haben wir gleichzeitig nebeneinander die Wanderungsgeschwindigkeit, die Phagocytose (gegen Staph. aureus) und die chemotaktische Anlagerung an Stärkekörner geprüft. Schnelle Wanderung geht nicht immer mit hoher Phagocytose parallel, wie aus der vorstehenden Tabelle zu ersehen ist.

Es erscheint daher ratsam, wenn man Aussagen über die leukocytären Abwehrgänge machen will, möglichst viele Funktionsproben durchzuführen.

Zusammenfassung.

Es werden zunächst verschiedene Methoden, die zur Messung der Leukocytenwanderung angewendet werden können, beschrieben. Daneben wird auf Faktoren hingewiesen, die einen Einfluß auf die Wanderung der Leukocyten ausüben. Nach eigenen Vergleichsuntersuchungen scheint bei Erwachsenen eine gewisse Abhängigkeit vom Körpergewicht zu bestehen. Leukocyten von stark übergewichtigen Personen sind

schneller gewandert als solche von untergewichtigen. Bei Untersuchungen an 52 Säuglingen mit 106 Einzelbestimmungen können keine altersbedingten Abweichungen gefunden werden. Die Leukocytenfunktionen scheinen schon bei der Geburt voll entwickelt zu sein. Granulocyten sind wahrscheinlich phylogenetisch alte Zellen. Schließlich wird darauf hingewiesen, daß es zweckmäßig ist, möglichst viele Leukocytenfunktionsproben nebeneinander zu untersuchen, da einzelne Schädlichkeiten unterschiedlich, z. B. auf die amöboiden Bewegungen und die Phagocytose, einwirken.

Literatur.

Albrecht, M.: Berliner Med. Ges. 1953. — Allgoewer, M.: Experientia (Basel) **5**, 405 (1949). — Allgoewer, M., u. O. Süllmann: Experientia (Basel) **6**, 107 (1950). — Ballowitz, K.: Diss.-Bemerk. Mschr. Kinderheilk. **102**, 135 (1954). — Ballowitz, K., u. L.: Mschr. Kinderheilk. **102**, 116 (1954). — Z. Immun.forsch. **111**, 90 (1954). — Bond: The Leucocyte in Health and Disease, London 1924, zit. n. L. Heilmeyer u. H. Begemann, Handbuch der Inn. Med. Bd. 2. Berlin: Springer 1951. — Cluff, L. E.: J. of Exper. Med. **98**, 349 (1953). — Commandon: 1920, zit. n. W. Seitz. — Delaunay, A., J. Lebrun and M. Barber: Nature (Lond.) **167**, 774 (1951). — Duchon, L.: Ann. Inst. Pasteur **82**, 221 und 254 (1952). — Führus, Ch., u. W. Seitz: Dtsch. med. Wschr. **1954**, 900. — Fleischmann, W.: Erg. Physiol. **27**, 1 (1928). — Feringa: Pflügers Arch. **199**, 365 (1923). — Franke, H.: Phasenkontrast-Hämatologie. Stuttgart: Thieme 1954. — Friedemann, U., u. A. Schönfeld: Biochem. Z. **80**, 312 (1917). — Gallo, C.: Pediatria Anno 33, 1925; 32, 1924, zit. n. G. Wetzel. — Gräff, S.: Münch. med. Wschr. **1922 II**, 1721. — Hansen, H. G., A. Rominger, K. Michel: Phasenkontrastverfahren in der Medizin. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht 1953. — Hofmeier, M.: Zit. n. G. Wetzel. — Junghans, E.: Mschr. Kinderheilk. **68**, 242 (1937). — Ketchel, M. M., and C. B. Favour: Science **118**, 79 (1953). — Kosenow, W.: Z. Kinderheilk. **73**, 653 (1953). — Mschr. Kinderheilk. **102**, 131 (1954). — Knoll: Fol. haemat. (Lpz.) **42** (1930), zit. n. O. Naegeli. — Kuna, A., and R. Chambers: J. Clin. Invest. **32**, 436 (1953). — Lewis, A., and Webster: J. of Exper. Med. **33**, 261 (1921) zit. n. W. Seitz. — Lippmann, H. Sh.: Amer. J. Dis. Childr. **27**, 473 (1924), zit. n. G. Wetzel. — Ludany, J., J. Vajda u. E. Toth: Experientia (Basel) **9**, 28 (1953). — Martin, S. P., and S. N. Chandturi: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **81**, 286 (1952). — Martin, S. P., C. H. Pierce, G. Middlebrook and R. J. Dubos: J. of Exper. Med. **91**, 381 (1950). — Matoth, Y.: Pediatrics **9**, 748 (1952). — McCutcheon: Amer. J. Phys. **66**, 80 (1923), zit. n. W. Seitz. — Menkin, V.: Dynamics of Inflammation. MacMillan. New York 1940. — Int. Arch. Allergy **4**, 131 (1953). — Moon, V. H., and G. A. Tershakovec: A. M. A. Arch. of Path. **52**, 441 (1951); **58**, 285 (1954). — Moon, V. H., C. G. Grand and G. A. Tershakovec: A. M. A. Arch. of Path. **57**, 44 (1954). — Naegeli, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931. — Philipsborn, E. v.: Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 346 (1925); **155**, 186 (1927); **160**, 323 (1928); **168**, 239 (1930). — Fol. Haemat. (Lpz.) **41**, 31 (1930). — Salge, B.: Z. Kinderheilk. **35**, 59 (1923). — Seitz, W.: Fol. Haemat. (Lpz.) **72**, 273 (1954). — Silbermann, O.: Jb. Kinderheilk. **26** (1887), zit. n. G. Wetzel. — Tobler, W.: Z. exper. Med. **41**, 558 (1924). — Tunnicliff: Zit. n. Pfaundler, Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 1, Berlin: Vogel 1931. — Wetzel, G.: Handbuch der Anatomie des Kindes, Bd. 1, Lfg. 1, München: J. F. Bergmann 1928. — Zollinger, H. U.: Amer. J. Path. **24**, 545 und 552 und 797 und 1039 (1948).

Frau Dr. L. Ballowitz, Kinderklinik der Freien Universität, Berlin.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 564—573 (1955).

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin, Kaiserin Auguste Victoria-Haus (Leiter: Professor Dr. A. Loeschke).

Über die Wirkung lebender und toter Mikroorganismen auf die Leukocytenwanderung in vitro*.

II. Mitteilung.

Von

Leonore Ballowitz und Hasso Schäfer.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. März 1955.)

Untersuchungen über den Einfluß, den Bakterien oder Bakterienprodukte auf die Leukocytenwanderung in vitro ausüben, sind von verschiedenen Autoren vorgenommen worden. Neben Versuchsanordnungen, bei denen die zu prüfenden Keime bzw. Substanzen gleichmäßig dem Nährmedium zugesetzt werden, wird häufig die Chemotaxis geprüft. Durch besondere Maßnahmen werden bei der Untersuchung der Chemotaxis die zu untersuchenden Stoffe so hinzugefügt, daß ein Konzentrationsgefälle entsteht. Es kann hierbei eine Leukocyten anziehende — chemotaktische — oder abstoßende — negativ chemotaktische — Wirkung bewertet werden. Die Dosis ändert sich mit der Entfernung vom Ausgangspunkt der Wanderung. Bei gleichmäßigem Zusatz wird dagegen mehr die Verträglichkeit oder Unverträglichkeit des geprüften Agens für die Leukocytenvitalität beobachtet. Die Dosis ist hier im Einzelpräparat immer die gleiche. Die wirksame Menge kann durch abgestufte Hinzugabe genau bestimmt werden.

Ausführliche Angaben liegen über das Verhalten einzelner gramnegativer Stäbchen vor. Martin u. Chandturi beobachteten an menschlichen Leukocyten eine Wanderungshemmung bei gleichmäßigem Zusatz von S. typhosa und Ps. aeruginosa. Sie nahmen an, daß generell die endotoxinbildenden Keime die Leukocytenwanderung verlangsamen. Staph. aureus und Pneumokokken vom Typ III hatten in ihren Versuchen keine derartige Wirkung. Elberg u. Schneider verwandten verschiedene virulente Brucellen. Nur ein hochvirulenter Stamm von Brucella suis bewirkte an normalen Meerschweinchenleukocyten eine Verminderung der Bewegungen. Auffallenderweise konnte ein gleicher Effekt an den

* Herrn Professor Dr. H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet.

Leukocyten von vorher mit Brucella infizierten Tieren nicht mehr in vitro hervorgerufen werden. Entsprechende Untersuchungen mit Tuberkelbakterien wurden von Martin, Pierce, Middlebrook u. Dubos ferner von Allgoewer und Bloch durchgeführt. Sie fanden eine Hemmung nur beim Zusatz von virulenten Stämmen, bei avirulenten wurde sie vermißt. Stevenson u. Reed prüften die Chemotaxis von Mäuseleukocyten gegenüber 30 verschiedenen pathogenen Staphylokokkenstämmen. Hochvirulente Stämme, welche große Mengen von Hämolysin produzierten, rasch Gelatine verflüssigten und Plasma koagulierten, übten eine geringere Chemotaxis aus als weniger virulente Stämme. Zusatz von freiem Toxin verminderte die chemotaktische Wanderung.

Vergleicht man die in der Literatur auffindbaren Angaben über die Wirkung von *Bakterienprodukten*, bzw. von *Bakterienbestandteilen*, so weichen die Ergebnisse der einzelnen Untersucher erheblich voneinander ab. Meier u. Schär züchteten Leukocyten und verschiedenste pathogene Bakterien nebeneinander auf Plasmanährböden. Es zeigte sich ein Hinwandern der Leukocyten zu den Bakterienkolonien. Gleichartige, eine Chemotaxis von Leukocyten bewirkende Stoffe fanden sich auch in bakterienfrei gemachten Kulturlösungen sowie in gewaschenen, abgetöteten Bakterienleibern. Wurden die Substanzen dem Nährmedium von Leukocytenkulturen zugesetzt, so zeigte sich eine Auswanderungsförderung. Als besonders thermostabil erwiesen sich die Absonderungen der gramnegativen Keime. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen berichten Martin u. Chandturi über eine Wanderungshemmung auf menschliche Leukocyten durch die von ihnen untersuchten Bakterienbestandteile von Kohlenhydratcharakter aus S. typhosa, Ps. aeruginosa, Meningokokken, Pneumokokken und Serratia. Auch Morgan u. Uphan sahen negativ chemotaktische Wirkungen von Typhusendotoxinen auf Meerschweinchenleukocyten. Berthrong u. Cluff bestätigten die Untersuchungen der letzteren Autoren bei Menschen- und Kaninchenleukocyten unter Anwendung der gleichen Methode nicht. Sie fanden keine Wanderungshemmung beim in vitro-Zusatz von Toxinen von Ser. marcescens und Sh. flexneri. Nach ihren Untersuchungen mußte das Toxin vor der Entnahme der Leukocyten dem Tier i. v. verabreicht werden. Schon 5 min nach der Injektion gewonnene Leukocyten zeigten eine verminderte Bewegungsaktivität, falls die Untersuchungen in Objektträgerpräparaten, die zentrifugiert worden waren, vorgenommen wurden. Das zusätzliche Zentrifugieren war notwendig, um die Endotoxinwirkung sichtbar zu machen. Delaunay stellte eine besonders intensive Chemotaxis durch Staphylokokkenpolysaccharide und durch gluzidolipidische Antigene aus gramnegativen Stäbchen fest. Auch die Nucleoproteide verschiedener Bakterien (Staphylokokken, S. typhosa, Sh. Shiga, Proteus vulg.) zogen Leukocyten deutlich an.

Zur Aufklärung dieser Unterschiede bei anscheinend nur wenig abweichenden Versuchsanordnungen sind weitere Untersuchungen sicher notwendig. In der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung verschiedener virulenter und durch Hitze abgetöteter Keime auf die Wanderung menschlicher Leukocyten erneut geprüft werden.

Die Untersuchungen werden mit dem Blut gesunder Säuglinge und Erwachsener durchgeführt. Wichtig erscheinen unter anderem erneute Beobachtungen über das Verhalten der Staphylokokken.

Viele Einzelheiten der angewendeten *Methode* sind in der vorherigen Mitteilung bereits angeführt worden. Die Keime haben wir dem Blut gleichmäßig zugesetzt. Bei jedem Einzelversuch werden 3 der beschriebenen Objektträgerkammern zur Kontrolle mit unverändertem Blut beschickt. Zu 3 Präparaten sind lebende, zu 3 weiteren 10 min lang im Wasserbad bei 100° erhitzte Bakterien zugegeben worden. Die Bakterien werden jeweils von 24 Std lang bebrütetem Agar in NaCl-Lösung abgeschwemmt. Durch Trübungsmessung wird ein gleichartiger Keimgehalt (zwischen $3 \times 10^7/cm^3$ und $10 \times 10^7/cm^3$ etwas unterschiedlich bei den einzelnen Bakteriengruppen) eingestellt. Der Wanderungsweg der Leukocyten ist nach 3, 6 und 24 Std gemessen worden. Insgesamt haben wir folgende Keime geprüft: 7 frisch aus Eitermaterial isolierte Stämme von *Staph. aureus* — 5 von diesen waren koagulasepositiv — den Testkeim SG 511, 2 frisch isolierte Stämme β-hämolysierender *Streptokokken* Typ A[1] aus Rachenabstrichen, ein Streptokokkenmischstamm (bestehend aus 3 Komponenten: Typ A, Typ F und H. Die 3 Arten wuchsen auf Blutplatten immer symbiontisch und erschienen als Reinkultur), ein frischer *Enterokokken*stamm Typ D liquefaciens aus Katheterurin, ein frischisolierter *Pneumokokken*stamm Typ X aus Liquor, ein *Normalcoli*stamm (Colifer Fa. Asta), 4 mehrere Monate alte *Dyspepsiecoli*stämme und zwar zweimal O 111 B4, einmal O 55 B5, einmal O 26 B6, 2 frischisolierte *Ps. aeruginosa (Pyocyaneus-)*Stämme, ein Laboratoriumsstamm *Proteus* X 19, 2 mehrere Monate alte Hefestämme *Candida albicans*.

Der Zusatz verschiedener lebender Keime ruft mehrere voneinander abgrenzbare Veränderungen an den Präparaten hervor. Makroskopisch fällt nach 6 und vor allem nach 24 Std bei der Beimpfung mit einzelnen Mikroorganismen eine unterschiedlich starke *Hämolyse* auf. Bei dem Zusatz von Streptokokken wird das Plasma sowie das Erythrocytensediment deutlich lackfarben. Lackfarbene Erythrocyten haben wir auch nach dem Hinzufügen von Proteus X 19 gesehen. Staph. aureus bewirkt eine violette Verfärbung des Erythrocytensedimentes. Die Plasmafarbe ändert sich nicht. Ähnlich verhalten sich Ps. aeruginosa und einzelne Dyspepsiecoli. Es besteht bei Blutproben verschiedener Spender oft bei gleichartigem Keimzusatz ein Unterschied in der Intensität der Blutfarbstoffveränderungen. Eine unterschiedliche Absättigung des Bakterientoxins durch humorale Antikörper ist wahrscheinlich.

Bei der mikroskopischen Betrachtung nach 24 Std, gelegentlich auch schon nach 6 Std, fallen in einzelnen Präparaten Strukturveränderungen an den Leukocyten schon bei mittleren Vergrößerungen im Lichtmikroskop

[1] Die Typendifferenzierung der Streptokokken führte freundlicherweise Frau Bierkowski im Robert-Koch-Institut, Berlin, aus.

auf. (Auf Besonderheiten im Phasenkontrastbild wird unten eingegangen). In den Abb. 1—4 sind Einzelheiten dargestellt. Die Abb. 1 zeigt ein Normalpräparat vor der Bebrütung. Rechts liegen die Erythrocyten, in

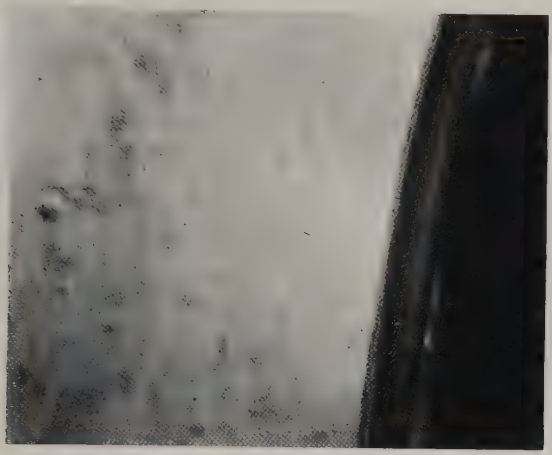


Abb. 1. Präparat vor der Bebrütung, Leukocyten in der Speckhaut noch nicht gewandert. (Versuch vom 14. 12. Vergrößerung 1:180).

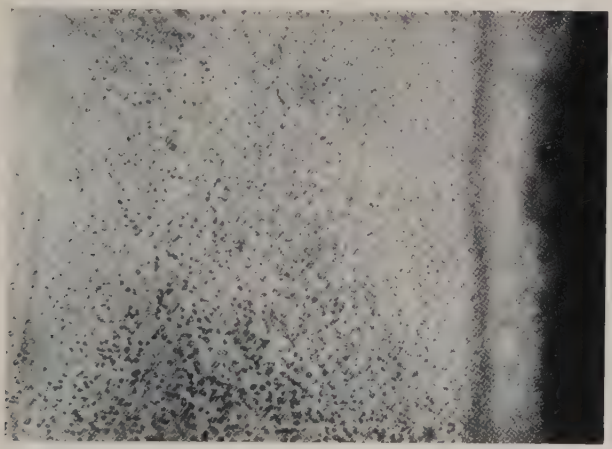


Abb. 2. Nach 24 Std bei 37°. (Versuche vom 14. 12. Vergrößerung 1:180. Dem Blut sind 20γ/cm^3 Sulfapyrimidin zugesetzt.) Eine gleichmäßige, weite Leukocytenwanderung ist zu erkennen.

der etwas abgehobenen Speckhaut in der Mitte die Leukocyten, links breitet sich das Plasma aus. Auf der Abb. 2 ist die ungehemmte Leukocytenwanderung ins Plasma hinein erkennbar. Im 3. Bild sieht man am äußeren Rand der gewanderten Leukocyten beginnenden Zellzerfall. Es entsteht ein *Detritus* aus Leukocytenresten und Staphylokokken. In der Abb. 4 sind keine geordneten Leukocyten mehr wahrnehmbar, nur noch

vereinzelte Zellen und Detritushaufen sind nahe der Erythrocytengrenze vorhanden. Derartige cytotoxische Wirkungen auf die Leukocyten gehen innerhalb der gewählten Beobachtungszeit nicht von allen untersuchten

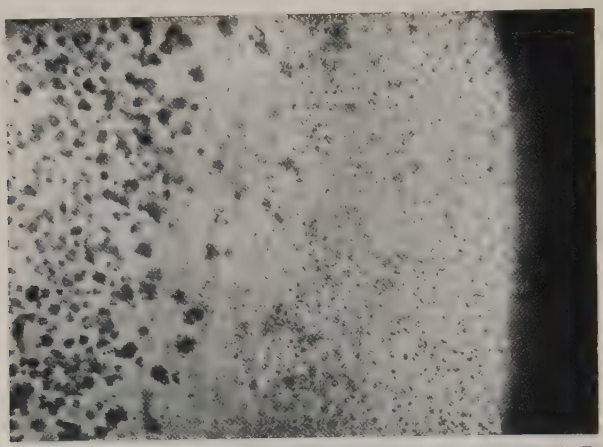


Abb. 3. Nach 18 Std bis 37°. (Versuch vom 14. 12. Vergrößerung 1:180). Dem Blut sind 5×10^7 Keime/cm³ von Staph. aureus und 20γ/cm³ Sulfapyrimidin zugesetzt. Am äußeren Leukocytenrand ist links die beginnende Detritusbildung erkennbar.

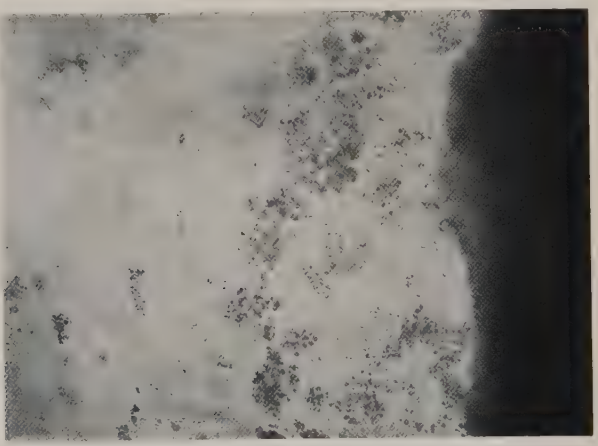


Abb. 4. Nach 24 Std bis 37°. Gleiches Präparat wie in der Abb. 3. Es ist zu einem vollständigen Zerfall der Leukocyten gekommen.

Mikroorganismen aus. Bei Zusatz von *E. Coli* fehlen sie. Ebenso haben wir keine Detrituserscheinungen in 2 Ansätzen mit *Proteus X 19* gesehen.

Ps. aeruginosa-Zusatz hat 3mal völlige und einmal partielle Detritusbildung bewirkt. Nach Beimpfen mit *Streptokokken* ist 8mal völliger, 2mal partieller und einmal kein Detritus aufgetreten. Einige Male ist Zellzerfall auch bei sehr geringer Keimeinsaat (3×10^5/cm³) vorhanden gewesen. *Staph. aureus*-Präparate haben in allen Fällen vollständigen Detritus nach 24 Std gezeigt. Verminderung der Menge der zugesetzten Keime von 3×10^7 auf 3×10^5/cm ändert diesen Befund nicht. In

2 Fällen ist Detritus schon nach 6 Std vorhanden gewesen. Bei *Enterokokken* ist in beiden Ansätzen nach 24 Std trotz guter Wanderung beginnende Detritusbildung erkennbar. Auch *Pneumokokken* haben nach 24 Std Leukocytenzerfall hervorgerufen, ebenso *Candida albicans* in 2 von 3 Versuchen.

Ob bei einzelnen Versuchspersonen verschieden rasch der Zellzerfall unter der Keimeinwirkung eintritt, kann nicht sicher entschieden werden. Lediglich bei einem Säugling hat wohl eine erhöhte Anfälligkeit der Leukocyten vorgelegen. Durch 2 nur mäßig virulente Staphylokokkenstämme (einer davon ist koagulasenegativ) ist schon nach 6 Std deutlicher Detritus entstanden. Candida albicans hat nach 24 Std die Zellen aufgelöst. Durch den in der folgenden Mitteilung in zahlreichen Versuchen geprüften Staphylokokkenstamm sind 12mal bei 65 verwertbaren Versuchen Detrituserscheinungen schon nach 6 Std hervorgerufen worden, davon 2mal bei Doppelbestimmungen der gleichen Personen.

Die *Wanderungsgeschwindigkeit der Leukocyten* wird durch Staph. aureus, Streptokokkus pyogen. E. Coli, Ps. aeruginosa, Proteus X 19 und Candida albicans gehemmt. Diese Keime sind in den Hauptversuchen in einer Menge von 3×10^7 bis $10 \times 10^7/cm^3$ zugesetzt worden. Bei Staphylokokken und Streptokokken haben wir daneben, wie bereits erwähnt, in einigen Versuchen geringere Dosen ($3 \times 10^5/cm^3$) ausprobiert. Die Hemmwirkung wird bei der Verminderung der Keimmenge nur wenig abgeschwächt, gelegentlich ist sie überhaupt nicht verändert worden. Ein sicherer Unterschied zwischen koagulasepositiven und koagulasenegativen Staphylokokken hat sich nicht ergeben. Eine besondere individuelle Empfindlichkeit einzelner Versuchspersonen gegen die Einschränkung der Wanderungsaktivität der Leukocyten nach dem Keimzusatz ist nicht aufgefallen.

Die Unterschiede der Wanderungsgröße zwischen den Kontrollpräparaten und Präparaten mit Zusatz von *E. Coli* sind nach 24 Std mathematisch signifikant bis auf 3 von 10 Ansätzen. Die Differenz der Mittelwerte beider Gruppen übersteigt den mittleren Fehler μ der Einzelwerte (bzw. die $\sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2}$) um mindestens das Dreifache, gelegentlich um mehr als das Siebenfache. Diese Berechnungen sind bei jedem Versuchsansatz gesondert durchgeführt worden. Es werden jeweils 9 verschiedene Ablesewerte aus 3 gleichartigen Präparaten berücksichtigt. Die Hemmwirkung ist meistens schon bei den Mittelwerten der Ablesungen nach 3 und 6 Std erkennbar. Diese Unterschiede sind allerdings häufiger infolge der methodisch bedingten verhältnismäßig großen Streubreite nicht signifikant. Bei den 10 Untersuchungen waren die 6 Std-Werte 2mal, die 3 Std-Werte ebenfalls 2mal signifikant unterschieden. *Proteus X 19* hat in 2 Ansätzen nach 24 Std die Leukocytenbewegungen ebenfalls signifikant gehemmt.

Bei den anderen Keimgruppen sind die 24 Std-Werte infolge der Detritusbildung nicht unbedingt vergleichbar. Es sollen deshalb hier nur die 3- und 6 Std-Werte angeführt werden.

Streptokokken, Pneumokokken und Ps. aeruginosa können derartige, Leukocyten zerstörende Stoffe bilden. Das sind diejenigen Keime, nach deren Zusatz wir in den Präparaten fast regelmäßig den Zellzerfall innerhalb 24 Std gesehen haben.

Vergleicht man mit den eben geschilderten Veränderungen, die wahrscheinlich auf direkte Toxinwirkungen zurückgeführt werden können, die Leukocytenwanderung, so ergeben sich erhebliche Schwierigkeiten in der Deutung. Die Annahme von Martin u. Chandturi, daß vorwiegend die endotoxinbildenden Keime — in unserer Versuchsanordnung also E. Coli, Proteus und womöglich Ps. aeruginosa — eine Wanderungshemmung der Leukocyten hervorrufen, kann durch unsere Untersuchungen nicht unbedingt bestätigt werden. Zwar haben wir nach dem Beimpfen mit verschiedenen Colistämmen in den Einzelversuchen besonders häufig nach 6 und auch nach 3 Std eine mathematisch signifikante Wanderungshemmung gesehen, doch finden sich gleichartige Veränderungen, wenn vielleicht auch etwas weniger häufig, in den Einzelversuchen beim Zusatz anderer Keime. (In der folgenden Mitteilung kann für einen Staph. aureus-Stamm die signifikante Wanderungshemmung an großen Zahlen gesichert werden.) Für eine Wirkung durch Endotoxine können die Beobachtungen über den Einfluß der durch Hitze abgetöteten Bakterien sprechen. Virulente und abgetötete E. Coli, Proteus X 19 und Ps. aeruginosa beeinflussen die Wanderungsgeschwindigkeit etwa gleich stark. Die Endotoxine dieser Keime sind hitzestabil. Durch Hitze abgetötete Kokken haben eine deutlich weniger starke Wanderungshemmung herbeigeführt als die virulenten Keime. Danach ist es wahrscheinlich, daß *verschiedenartige Bakterienbestandteile oder -produkte* eine *Wanderungshemmung hervorrufen* können. Möglicherweise sind Endotoxine der gramnegativen Stäbchen wirksam. Für die Kokken müßte man von den lebenden Bakterien abgesonderte oder hitzeempfindliche Substanzen annehmen. In den ersten Stunden wird die Wanderung durch die Kokken anscheinend etwas weniger gehemmt als durch E. Coli und Ps. aeruginosa. Dafür tritt später der intensive Zellzerfall durch die Kokken ein. Die leukocytäre Abwehr dürfte durch massive Staphylokokken- oder Streptokokken-Infektionen mindestens so stark beeinträchtigt werden, wie durch intensive Einwirkung von E. Coli.

Alle dargestellten Veränderungen durch den Bakterienzusatz verhalten sich bei Erwachsenen und Säuglingen gleichartig. Eine stärkere Empfindlichkeit der Säuglingsleukocyten hat sich nicht ergeben.

Zusammenfassung.

Über die Einwirkungen verschiedener Bakterien und ihrer Produkte auf die Wanderung von Leukocyten bestehen in der Literatur bei den einzelnen Autoren teilweise voneinander abweichende Meinungen.

Es werden deshalb in Objektträgerkammern Untersuchungen an menschlichen Leukocyten von Erwachsenen und Säuglingen vorgenommen. 8 verschiedene Stämme von Staph. aureus, 3 Streptokokkenstämme, ein Enterokokken-, ein Pneumokokkenstamm, ein Normalcoli- und 4 Dyspepsiecolistämme, Proteus X 19 und 2 Ps. aeruginosa-Stämme sowie 2 Candida albicans-Hefestämme werden in Einzelversuchen virulent und durch Hitze abgetötet zugesetzt. Es zeigen sich an den Präparaten nach dem Hinzufügen der Mikroorganismen verschiedene Veränderungen. Zum Teil sind sie sicher auf Wirkungen bekannter Bakterientoxine zurückzuführen. Hämolysine und Fibrinolysine bewirken Hämolyse und Fibrinolyse. Beim Zusatz von Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Ps. aeruginosa zeigt sich innerhalb von 24 Std ein Zerfall der weißen Blutkörperchen. Eine Leukocidinwirkung wird vermutet. Die Leukocytenwanderung muß dagegen von verschiedenen Faktoren beeinflußt werden. Wahrscheinlich haben Endotoxine gramnegativer Stäbchen einen hemmenden Einfluß. Von Staphylokokken und Streptokokken muß ein andersartiger, vermutlich hitzelabiler Stoff abgesondert werden, der ebenfalls eine Hemmung hervorruft. Diese ist nach dem Beimpfen mit Staphylokokken und Streptokokken in den ersten Stunden anscheinend nicht ganz so stark wie die Wanderungsverzögerung nach Zusatz von *E. Coli*.

Literatur.

Allgoewer, M., and M. Bloch: Amer. Rev. Tbc. **59**, 562 (1949). — Berthrong, M., and L. E. Cluff: J. of Exper. Med. **98**, 331 (1953). — Delaunay, A.: Rev. d'Immunol. **6**, 307 (1940); **7**, 33 (1942). — Delaunay, A., et R. Vendrely: C. r. Soc. Biol. **136**, 642 (1942). — Elberg, S. S., and P. Schneider: J. Inf. Dis. **93**, 36 (1953). — Martin, S. P., and S. N. Chandturi: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **81**, 286 (1952). — Martin, S. P., C. H. Pierce, G. Middlebrook and R. J. Dubos: J. of Exper. Med. **91**, 381 (1950). — Meier, R., u. B. Schär: Experientia (Basel) **9**, Fasc. 3, 93 (1953). — Morgan, H. R., and H. C. Uphan: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **48**, 114 (1941). Zit. nach Berthrong and Cluff. — Stevenson, J. W., and G. B. Reed: J. Bacter **40**, 239 (1940).

Frau Dr. L. Ballowitz, Kinderklinik der Freien Universität, Berlin.

In verschiedenen Mitteilungen ist die Einwirkung der Antibiotica auf die Leukocyten-*Phagocytose* untersucht worden.

Penicillin beeinflußt sie nach Sandkühler und Goell bei mittleren Konzentrationen nicht, dagegen finden Welch, Dauri u. Price sowie Mosonyi, Szöke u. Vajda bei hohen Penicillinkonzentrationen (um 1000 E/cm³) eine sichere Hemmung. Hemmer, Novak u. Taylor haben die Wirkung von *Chloramphenicol, Terramycin, Aureomycin und Polymyxin B* auf die Phagocytose in vitro geprüft. Lediglich beim Chloramphenicol finden sie bei Konzentrationen, die oberen Blutspiegeln entsprechen, eine statstiisch signifikante Hemmung. Allerdings ist diese Hemmung nicht sehr intensiv. Der Anteil der phagocytierenden Zellen vermindert sich um 10—15%. Mung u. Geister haben im Gegensatz zu den letzteren Autoren bei Aureomycinzusatz eine deutliche Phagocytosehemmung gesehen. Bei 1—10 γ/cm³ ist der Prozentsatz phagocytierender Zellen gegenüber den Kontrollen um 15—20% verringert. Bei 1000 0/cm³ phagocytieren nur noch 8% der Leukocyten gegenüber 53% in den Leerkontrollen. Streptomycin bewirkt nach Mosonyi und Mitarbeitern eine mäßige Phagocytosehemmung, nach W. Schmidt dagegen eine Steigerung. Über den Einfluß der *Sulfonamide* auf die Phagocytose berichten Berry u. Spies nach einer ausführlichen Literaturzusammenstellung. Sie finden sehr unterschiedliche Angaben bei verschiedenen Autoren, wenn abweichende Versuchsbedingungen gewählt werden. Es wird sowohl über mäßige Steigerungen, über Wirkungslosigkeit oder Hemmungen — letzteres bei hohen Konzentrationen — berichtet.

Die Ergebnisse über die Einwirkung der Antibiotica auf die Phagocytose sind also sehr unterschiedlich. Eine Klärung kann erst nach weiteren umfassenden Untersuchungen erwartet werden.

In der vorliegenden Arbeit wenden wir uns einer weiteren Leukocytenfunktion zu. Es sollen die Wirkungen antibiotischer Präparate auf das *Leukocytenwanderungsvermögen* beobachtet werden. Unsere Untersuchungen wurden an gesunden Säuglingen und Erwachsenen (Schwestern und Ärzten der Klinik) durchgeführt.

Bevor wir das Blut in die Objektträgerkammern füllen (Methode siehe vorangehende Arbeiten), haben wir ihm in den Hauptversuchen das jeweils zu untersuchende *Antibioticum* in den folgenden *Endkonzentrationen* zugefügt.

Penicillin	5 E/cm³	(Penicillin G Kalium Bayer)
Tetracyclin bzw.		(Achromycin bzw.
Chlortetracyclin	10 γ/cm³	Aureomycinhydrochlorid Lederle)
Chloramphenicol	10 γ/cm³	(Leukomycin Bayer)
Streptomycin	10 γ/cm³	(Streptomycinsulfat Bayer)
Erythromycin	10 γ/cm³	(Erycin Schering)
Sulfapyrimidin	20 γ/cm³	(Elkosin Ciba)

Diese Konzentrationen entsprechen etwa therapeutisch erreichbaren oberen Blutspiegeln. Die *Empfindlichkeit des* bei allen Versuchen zur Verwendung kommenden koagulasepositiven *Staphylokokkenstammes* ist gegenüber den einzelnen antibiotischen Präparaten folgende:

Penicillin	3 E/cm³
Tetracyclin	1 γ/cm³
Chlortetracyclin	1 γ/cm³
Chloramphenicol	1 γ/cm³
Streptomycin	1 γ — 5 γ/cm³
Erythromycin	5 γ/cm³
Sulfapyrimidin	1 γ — 10 γ/cm³

Nachstehend sind die *H-Ionenkonzentrationen* der angewendeten Antibioticalösungen angegeben:

Physiol. Kochsalzlösung		pH 5,0
Chloramphenicol	1000 γ/cm³	pH 4,9
„	2000 γ/cm³	pH 4,4
Penicillin	1000 E/cm³	pH 5,0
„	50000 E/cm³	pH 5,0
Tetracyclin	1000 γ/cm³	pH 4,3
„	10000 γcm³	pH 3,0
„	100000 γ/cm³	pH 1,0
Erythromycin	100 γ/cm³	pH 4,6
Streptomycin	1000 γ/cm³	pH 5,0
„	2000 γ/cm³	pH 6,6
Sulfapyrimidin	20000 γ/cm³	pH 10,0
„	200 γ/cm³	pH 6,2
„	20 γ/cm³	pH 5,2
Sulfaisoxasol (Gantrisin Roche)	200 γ/cm³	pH 5,3
Marbadal u. Debenal	400 γ/cm³	pH 7,6
(Supronal Bayer)	200 γ/cm³	pH 7,4

Eine Veränderung der Leukocytenwanderung durch Säure- oder Basencharakter dieser Substanzen ist nach der in der ersten Mitteilung angegebenen Voruntersuchung mit HCl und KOH nicht zu erwarten. Die verschiedenen Präparate haben wir in physiologischer NaCl-Lösung aufgelöst und 1:10 dem Blut zugesetzt. Die *Veränderungen der molaren Konzentration*, die durch das Hinzufügen der Substanzen auftritt, sind so geringfügig, daß sie vernachlässigt werden können. Die zu untersuchenden Stoffe werden erstens den Präparaten allein zugefügt und zweitens gleichzeitig mit Staphylokokken. Wir haben nach den Ergebnissen der vorangestellten Mitteilung hierfür immer *den gleichen virulenten Staphylococcus aureus*-Stamm, der aus Absceßeiter isoliert worden ist, verwendet. Er ist einer Menge von 5×10^7/cm³ beigemischt worden. Staphylokokken scheinen für diese Untersuchungen besser geeignet als Streptokokken wegen der leichteren Züchtungsbedingungen. Ferner lassen sich von Streptokokken nur schwer gleichmäßig trübe Abschwemmungen in Kochsalzlösung herstellen. E.Coli oder andere grammnegative Stäbchen kommen deshalb nicht in Frage, weil abgetötete Keime etwa eine gleichstarke Wanderungshemmung hervorrufen wie virulente. In vitro ist die Wirkung des zugegebenen Mittels dann kaum zu beurteilen.

Die Objektträgerkammern werden bei 37° bebrütet. Die Leukocytenwanderung ist nach 3, nach 6 und gelegentlich 24 Std, also in den gleichen Abständen, wie in den vorherigen Arbeiten beschrieben, abgelesen worden.

Bei den Untersuchungen hat sich für die einzelnen Präparate folgendes Bild ergeben.

Sulfapyrimidin: 19 Versuche (17 Säuglinge, 2 Erwachsene).

Hervortretend ist 18mal die deutliche Wanderungshemmung durch den alleinigen Zusatz des Stoffes. Dieser Befund steht im Gegensatz zu einer Mitteilung von King und Mitarbeitern über eine Beschleunigung der Leukocytenwanderung (von Kaninchen) bei Zugabe von Sulfonamiden. Coman hat dagegen wie wir eine Bewegungshemmung gesehen. Virulente Staphylokokken haben in unseren Ansätzen die Wanderung, wie zu erwarten, in allen 19 Versuchen verlangsamt. Gleichzeitiger Elkosinzusatz vermag diese Hemmung nur in ganz geringem Ausmaß bei

16 Fällen zu verbessern. Die Entwicklung des Leukocytendetritus nach dem Beimpfen mit Staphylokokken vermag Sulfapyrimidin nicht aufzuhalten. Werden gekochte Staphylokokken und Elkosin gemeinsam zugegeben, so tritt keine Änderung der Staphylokokkenwirkung ein.

Tetracyclin und Chlortetracyclin: 26 Versuche (16 Säuglinge, 10 Erwachsene).

In dieser Versuchsgruppe fällt auf, daß der alleinige Zusatz des Antibioticums zu den Leukocyten keine Hemmwirkung auf dieselben ausübt, sondern 15mal sogar noch die Leukocytenwanderung etwas beschleunigt. Die Hemmung, die virulente Staphylokokken auf die Leukocytenwanderung ausüben, wird in 20 Fällen fast völlig aufgehoben. Die Leukocytenbewegungen im Blut, dem gleichzeitig Staphylokokken und Tetracyclin zugegeben sind, verhalten sich fast wie solche ohne jeden Zusatz zum Blut. Leukocytendetritus tritt innerhalb von 24 Std nicht auf. Die Wirkung gekochter Staphylokokken wird durch Tetracyclinzugabe nicht verändert.

Chloramphenicol: 29 Versuche (20 Säuglinge, 9 Erwachsene).

In 28 Fällen wird die Wanderungshemmung durch virulente Staphylokokken von diesem Antibioticum vermindert. Die Besserung ist nicht so groß wie beim Tetracyclin, denn Werte wie bei der Leukocytenwanderung ohne Zusatz werden nur 5mal erreicht. Das Auftreten von Leukocytendetritus wird im allgemeinen verhindert. Alleiniges Hinzufügen von Chloramphenicol zu Leukocyten hemmt deren Wanderungsvermögen nicht oder in minimaler Intensität. Auch bei diesem Antibioticum besteht kein Einfluß auf die Wirkung gekochter Staphylokokken.

Penicillin: 27 Versuche (20 Säuglinge, 7 Erwachsene).

Das Antibioticum allein bewirkt keine sichere Hemmung der Leukocytenwanderung. Die durch virulente Staphylokokken verursachte Wanderungshemmung wird durch Penicillin von allen untersuchten antibiotischen Präparaten am geringsten wieder aufgehoben. In 12 Präparaten wird die Leukocytenwanderung bei gleichzeitigem Penicillinzusatz sogar noch stärker gehemmt als nur durch Staphylokokken. Leukocytendetritus bildet sich trotz der Penicillinzugabe. Zusatz von Penicillin ändert den Einfluß gekochter Staphylokokken nicht.

Streptomycin: 33 Versuche (20 Säuglinge, 13 Erwachsene).

Streptomycin allein wirkt sich nicht hemmend auf die Leukocytenwanderung aus. In 20 Fällen vermindert das Medikament die durch Staphylokokkenzusatz eingetretene Wanderungshemmung in geringer Form. In 24 Std entsteht regelmäßig Leukocytendetritus.

Erythromycin: 6 Versuche (6 Säuglinge).

Die Wirkung dieses Präparates, das allerdings nur in kleiner Serie untersucht worden ist, entspricht in allen Einzelheiten den Befunden,

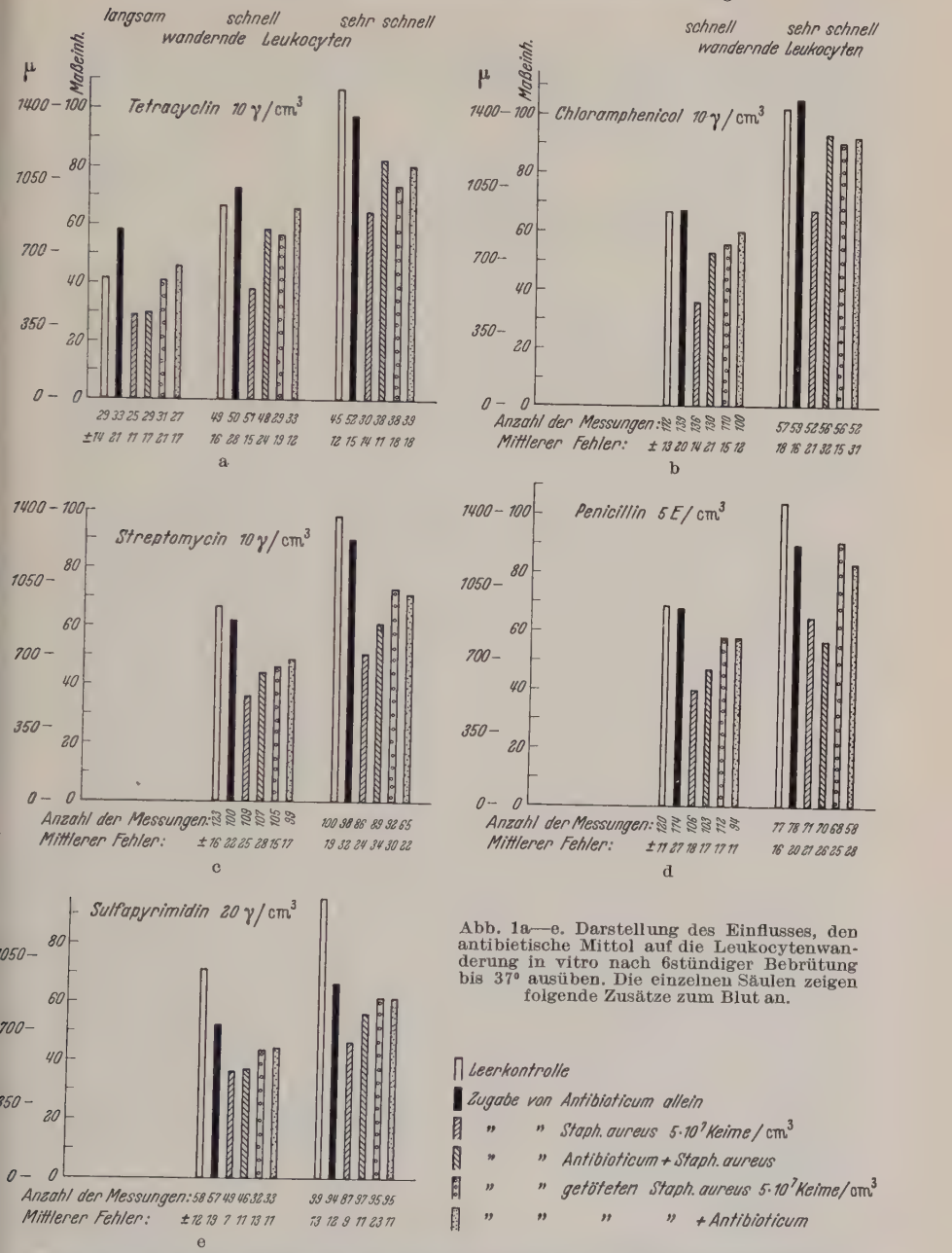


Abb. 1a—e. Darstellung des Einflusses, den antibietische Mittol auf die Leukocytenwanderung in vitro nach 6stündiger Bebrütung bis 37° ausüben. Die einzelnen Säulen zeigen folgende Zusätze zum Blut an.

Für die Berechnung des mittleren Fehlers sind die mit dem Ocularmikrometer gemessenen Maßeinheiten zugrunde gelegt. Diese sind auf der Ordinate neben den Streckenangaben in μ gezeichnet. Die bei langsam wandernden Leukocyten gefundenen Werte sind nur für Tetrocyclin dargestellt. Bei den anderen Mitteln sind nur wenige derartige Versuche zu verwerten und die Unterschiede markieren sich nicht eindrucksvoll.

wie wir sie beim Tetracyclin beobachtet haben. Besonders eindeutig ist die Aufhebung der Wanderungshemmung nach Zusatz von Erythromycin zu virulenten Staphylokokken. Die Detritusbildung wird verhindert.

Das Ergebnis dieser Einzeluntersuchungen erläutert die Zusammenstellung aller Befunde in Abbildung 1a—e. Hierbei können folgende Beobachtungen herausgestellt werden:

Eine deutliche Wanderungshemmung durch den alleinigen Zusatz eines der zu prüfenden Präparate zum Blut ergibt sich nur beim Sulfapyrimidin. Nach Penicillin-, Chloramphenicol-, Tetracyclin-, Erythromycin- oder Streptomycin-Zugabe verhält sich die Leukocytenwanderung etwa wie beim unbehandelten Normalblut. Die bereits in der vorherigen Arbeit beschriebene Wanderungshemmung nach Zusatz virulenter Staphylokokken zum Blut kann nur durch Chloramphenicol und durch Tetracyclin (und Erythromycin) gebessert werden. So gut wie gar keine Wirkung auf die Wanderungshemmung zeigt sich nach Penicillin- und Sulfapyrimidin- eine nur geringe nach Streptomycin-Zusatz. Die Besserung der Wanderungshemmwirkung übersteigt in keiner Gruppe deutlich die Werte, die nach der Zugabe gekochter Staphylokokken beobachtet werden. Allgemein läßt sich sagen, daß durch Hinzufügen gekochter Staphylokokken zum Blut die Leukocyten in ihrem Wanderungsvermögen etwas gehemmt werden, eine Tatsache, die durch Beigabe von Antibiotica zu den gekochten Staphylokokken kaum geändert wird. Sichere Unterschiede zwischen Erwachsenen und Säuglingen können nicht erhoben werden. Die geschilderten Differenzen zeigen sich bei schnell wandernden Leukocyten deutlicher als bei langsam wandernden. Bei der mathematischen Berechnung dieser Ergebnisse erweist sich, wie in der vorherigen Arbeit, der Unterschied zwischen normalen Leukocyten und solchen, denen virulente Staphylokokken zugesetzt sind, als signifikant. Die anderen Ergebnisse sind bei der Gesamttabelle zwar eindrucksvoll und bestätigen sich auch immer wieder im Einzelversuch, entsprechen jedoch nach der Berechnung des mittleren Fehlers nicht den mathematischen Anforderungen über signifikante Differenzen. Wir müssen dieses wohl auf die großen biologischen Streuungen zurückführen. Werden die Einzelversuche gesondert berechnet, so erscheinen weitere Unterschiede gelegentlich als mathematisch signifikant.

Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse drängt sich die Frage auf, wie weit die Leukocytenwanderung von der Größe der Keimeinsaat und von der Konzentration des Antibioticums abhängig ist. Wie wir eingangs betonen, sind alle bisher geschilderten Untersuchungen bei Antibiodicadosen erfolgt, die therapeutisch erreichbaren Blutspiegeln ent-

sprechen. In einer weiteren Versuchsserie sind die oberen Konzentrationen ermittelt worden, bei denen es durch den Zusatz eines Antibioticums zu einer starken bis totalen Hemmung der Leukocytenwanderung kommt. Sie liegen bei den einzelnen Antibiotica zwischen folgenden Werten:

Tetracyclin	1000 und 10000 γ/cm³ (Endkonzentration)
Streptomycin	10000 und 20000 γ/cm³
Erythromycin	1000 und 2000 γ/cm³
Sulfapyrimidin	2000 und 20000 γ/cm³
Penicillin	5000 und 10000 γ/cm³

Chloramphenicol erreicht bei 2000 γ/cm³ sein maximales Lösungsvermögen. Die Stammlösung wird dem Blut 1:10 zugefügt. Dadurch entsteht eine Verdünnung von 200 γ/cm³. Hierbei zeigt sich keine eindrucksvolle Veränderung der Leukocytenaktivität.

Bei den anschließend zu besprechenden Versuchen haben wir die Keimmengen und die Antibioticadosen verändert.

Verdoppelung der Keimeinsaat von 5×10^7 auf 1×10^8/cm³ führt bei 11 Untersuchungen 9mal bereits nach 6 Std zu einer deutlich stärkeren Wanderungshemmung als bei einfacher Keimmenge. Bei 2 Versuchen ist die Leukocytenwanderung fast gleich groß gewesen. Nach 24 Std können wir sowohl bei einfacher wie bei doppelter Staphylokokkenmenge nur noch eine weitgehende Zerstörung der Leukocyten bei allen Untersuchungen beobachten.

Verdünnung der Erregermengen auf 1/10 (5×10^6/cm³) *und 1/100* (5×10^5/cm³) verursacht eine Besserung der Wanderungsgeschwindigkeit bei Ablesung bis zu 6 Std. Gegenüber den Normalwerten ist jedoch auch bei der Verdünnung von 1/100 noch eine deutliche Wanderungshemmung zu erkennen. Nach 24 Std führen die genannten Verdünnungsstufen ebenfalls zu einem völligen Detritus.

Doppelte Keimmenge und einfache Antibioticummenge ergibt für die einzelnen Gruppen folgendes Bild: Bei Tetracyclin kann auch die doppelte Staphylokokkenmenge das Leukocytenwanderungsvermögen nicht stärker beeinflussen, als es die einfache Menge vermag. Nach 24 Std sind alle Leukocyten noch in normaler Form vorhanden. Bei Zugabe von Chloramphenicol und der hohen Staphylokokkendosis wird die Leukocytenwanderung gleichfalls nicht wesentlich eingeschränkt. Im 24 Std-Wert kommt es allerdings in einem Versuch zu einer leichten Zerstörung der Leukocyten in einem 2. Fall zwischen 6 und 24 Std zu keiner weiteren Wanderung mehr. Beim Streptomycinzusatz führt die doppelte Staphylokokkenmenge zu einer deutlich stärkeren Wanderungshemmung. Bei Penicillin und Sulfapyrimidin hat Hinzufügen doppelter Keimmengen keinen Sinn, da die Wanderungshemmung durch die einfache Staphylokokkendosis von diesen Präparaten nicht aufgehoben werden kann.

Halbe Antibioticamengen mit *einfachen Staphylokokkenmengen* ergeben nur beim Tetracyclin keine wesentliche Beeinträchtigung der Leukocytenwanderung. Bei Chloramphenicol entsteht in der gleichen Anordnung bei 5 Versuchen einmal eine deutliche Wanderungshemmung, und nach 24 Std sogar eine Zerstörung der Leukocyten. Sulfapyrimidin, Streptomycin und Penicillin zeigen keine sichere Wirkung. Nach 24 Std läßt sich nur noch Leukocytendetritus erkennen.

Wird der *halben Antibioticamenge* die *doppelte Staphylokokkenmenge* zugefügt, so kommt es beim Streptomycin, Sulfapyrimidin, Chloramphenicol und Penicillin zu einer starken Leukocytenwanderungshemmung und nach 24 Std zu einer völligen Zerstörung der Zellen. Nur Tetracyclin vermag das Leukocytenwanderungsvermögens auch bei diesem Ansatz weitgehend zu erhalten, nach 24 Std sind die Leukocyten noch normal vorhanden.

Penicillin und Sulfonamide werden gleichzeitig mit *1/10 und 1/100 verdünnten Staphylokokken* zugesetzt. Während es beim Penicillin bei fallender Staphylokokkenkonzentration zu einer Besserung der Leukocytenwanderung gegenüber Penicillin mit einfacher Staphylokokkenmenge kommt, vermögen Elkosin, Gantrisin und Supronal die Wanderungshemmung auch jetzt nicht aufzuheben. *50fache Penicillinkonzentrationen* verbessern die durch Zusatz einfacher Staphylokokkenmenge eingetretene Leukocytenwanderungshemmung nicht.

Fassen wir die Versuche über variable Keimmengen und Antibioticakonzentrationen zusammen, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen: Das Leukocytenwanderungsvermögen ist in weit stärkerem Maße von der Größe der Keimeinsaat als von der Höhe des Antibioticumspiegels abhängig, vorausgesetzt, daß ein gewisser Spiegel nicht unterschritten wird. Penicillin mag noch einmal als Beispiel herangezogen werden. Einbringen von 1/1 Penicillin- + 1/1 Staphylokokkenmenge ergibt eine starke Wanderungshemmung und nach 24 Std völligen Detritus. 1/1 Penicillin- + 1/10 Staphylokokkenmenge läßt schnelle Wanderung zu. Innerhalb von 24 Std entwickelt sich kaum Detritus. Nach 50facher Penicillin- + 1/1 Staphylokokkenmenge ist das Wanderungsvermögen der Leukocyten schlecht, und es entsteht völliger Detritus.

Strukturveränderungen der Leukocyten sowie *des Fibrinnetzes* haben sich *im Phasenkontrastbild* nach Zusatz der Antibiotica in den oberen Blutspiegeln entsprechenden Konzentrationen nicht gezeigt. Ebenso sind 1:10 Beimischungen zum Blut von 2%iger Kochsalzlösung und 40%iger Traubenzuckerlösung ohne Einwirkungen geblieben. Mäßige Verschiebung der H-Ionenkonzentration haben keinen Einfluß gehabt. Eine deutliche Leukocytenschädigung ergibt sich durch 6%ige Kochsalz- und 70%ige Traubenzuckerlösungen. Unregelmäßigkeiten im Aufbau des Fibrinnetzes haben sich erst bei Zugabe von 20%iger Kochsalz-

lösung gezeigt. In solchen Präparaten sind im Plasma eigenartig aufleuchtende pflaumenkernförmige Niederschläge zu sehen. Die gleichen Formen — Auskristallisationen? — haben wir bei konzentriertem Zusatz einzelner antibiotischer Mittel wahrgenommen und zwar bei folgenden Endkonzentrationen 10000 E Penicillin/cm³, 10000 γ bis 20000 γ Streptomycin/cm³ und 20000 γ Sulfapyrimidin/cm³. Eindrucksvolle Leukocytenschädigungen bewirken die Antibiotica erst in sehr großen Mengen von etwa 10000 E Penicillin/cm³, 20000 γ Streptomycin/cm³, 10000 γ Tetracyclin/cm³, 2000 γ Erythromycin/cm³ und 20000 γ Sulfapyrimidin/cm³. Die Ausbildung des Fibrinnetzes wird in den eben angegebenen Dosen von Penicillin, Streptomycin, Tetracyclin und Sulfapyrimidin beeinträchtigt. Entweder ist das Netz lückenhaft oder es besteht aus sehr groben Fäden. Bei den Präparaten mit Streptomycinzusatz ist eine auffallende Schichtung zu erkennen gewesen. An die Erythrocytenzone schließen sich die geschädigten, runden geschrumpften Leukocyten an, z. T. sind sie zu körnigem Detritus zerfallen. Dann folgt eine Schicht, in welcher besonders grobe Fibrinfäden auffallen, und schließlich finden sich nur noch die in den ersten Stunden leuchtenden, pflaumenkernförmigen Kristalle.

Werden Staphylokokken und die Medikamente in Mengen, die therapeutisch erreichbaren Blutspiegeln entsprechen, gleichzeitig zugefügt, so kann eine Strukturschädigung der Leukocyten durch die Staphylokokken ganz oder teilweise verhindert werden. Am wirksamsten erweist sich wieder das Tetracyclin, es folgen Erythromycin und Chloramphenicol. Ein Einfluß von Penicillin und Streptomycin ist nach 24 Std nur noch in einigen Präparaten erkennbar. Eine sichere Wirkung von Sulfapyrimidin kann nicht angenommen werden.

Die durch Staphylokokken hervorgerufene *Veränderung des Blutfarbstoffes* wird durch Beigabe von Tetracyclin, Erythromycin und Chloramphenicol vermindert oder aufgehoben. Durch Penicillin, Streptomycin und Sulfapyrimidin wird sie nicht beeinflußt. Tetracyclin hat in den Konzentrationen von 10000 γ/cm³ selbst eine Hämolyse hervorgerufen. Die anderen Mittel haben derartige Einwirkungen nicht gezeigt. Nur in einzelnen Versuchen sind die von den Staphylokokken hervorgerufenen Auflösungen des Fibrinnetzes bei Antibioticazusatz verfolgt worden. Die *Fibrinolyse* kann von den Präparaten anscheinend verhindert werden.

Überblicken wir unsere Versuchsergebnisse, so können wir zeigen, daß die Leukocytenwanderung durch die Antibiotica in Konzentrationen, die Blutspiegeln entsprechen, nicht sicher beeinflußt wird. Durch Sulfapyrimidin tritt eine Hemmung ein. Die Leukocytenwanderung stellt eine Abwehrreaktion des Organismus gegen eindringende Erreger dar. Eine Hemmung der Beweglichkeit der Zellen muß man mit einer Verschlechterung dieser Abwehrfunktion gleichsetzen. Diese unspezifische Abwehr-

reaktion wird durch die Antibiotica nicht beeinträchtigt. Es kann sogar in vitro gezeigt werden, daß die Hemmung, die durch Staphylokokken hervorgerufen wird, durch Antibiotica teilweise aufgehoben werden kann. Tetracyclin und Chloramphenicol haben in der von uns gewählten Versuchsanordnung am eindrucksvollsten gewirkt. Penicillin und Sulfapyridin haben kaum eine Besserung herbeigeführt. Variiert man Keimmenge und Antibioticumkonzentration, so lassen sich keine einfachen Parallelen aufstellen. Steigert man im gleichen Verhältnis Bakterienmenge und Medikament, so wird die Leukocytenhemmung immer größer. Man kann nicht erwarten, daß eine festgelegte Menge des Antibioticums eine ganz bestimmte Anzahl von Mikroorganismen vernichtet. Mit der Menge der Keime steigt die Belastung und Schädigung der Leukocyten.

Zusammenfassung.

In Objektträgerkammern wird die Leukocytenwanderung nach dem Zusatz von antibiotischen Präparaten untersucht. In Mengen, die oberen Blutspiegeln entsprechen, haben diese Stoffe keinen Einfluß auf die Leukocytenwanderung. Sulfonamide hemmen sie dagegen mäßig. Durch sehr hohe Konzentrationen aller Substanzen kann eine Schädigung der Zellen herbeigeführt werden. Staphylokokken erzeugen eine deutliche Verzögerung der Wanderungsgeschwindigkeit. Diese Hemmung kann durch geeigneten Antibioticazusatz, anscheinend aber nicht durch Sulfonamide, aufgehoben werden. Die hierbei beobachtete Besserung erreicht etwa die Werte, wie sie beim Hinzufügen von abgetöteten Keimen auftreten. Die Wirkung des Antibioticums hängt deutlich von der Größe der Keimeinsaat ab.

Literatur.

Abraham, A.: Lancet **1941**, 177. — Anderson, H., C. Kunkel and M. Carty: J. Clin. Invest. **27**, 425 (1948). — Beckermann, F., u. C. Otto: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 466. - Berry, L. J., and F. D. Spies: Medicine **28**, 239 (1949). — Berger, W.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 1592. — Buchner, O., H. Debrunner u. M. Städeli: Schweiz. med. Wschr. **1947**, 332. - Buss, W.: Ärztl. Wschr. **1951**, 322. — Coman, D. R.: Arch. path. **25**, 764 1938 zit. Berry u. Spies. — Esser, M.: Schweiz. med. Wschr. **1949**, 28. — Fanconi, G., u. Prader: Helvet. paediatr. Acta **3**, 417 (1948). — Flaum, A.: Sv. Läkartidn. **1947**, 1097. — Fleming, A.: Proc. Roy. Soc. B. **96**, 171 (1924). — Int. Arch. Allergy **5**, 160 (1954). — Friederiszick, F. K.: Neue med. Welt **1950**, 159. — Gill, R.: Med. J. Anst. **1**, 768 (1952). — Goell, E.: Dissertation Jena 1949. — Harris, M.: J. Amer. Med. Assoc. **142**, 161 (1950). — Hemmer, M., M. Novak and W. Taylor: Antibiotica a. Chemother. **3**, 773 (1953). — Hempel, H.: Kinderärztl. Prax. Sonderheft **132**, 136 (1950). — Henstell, F., P. Wilson, M. Harris, S. Witherbee and I. Cahn: J. Amer. Med. Assoc. **149**, 231 (1952). — Jebens, H.: Z. Kinderheilk. **68**, 303 (1950). — Jersild, T.: Lancet **1948**, 671. — Kaunat, H.: Naturwissenschaften **41**, 66 (1954). — Keller, W.: Ann. paediatr. (Basel) **172**, 261 (1949). — Keilova Rodova: Experientia (Basel) **4**, 483 (1948); **5**, 242 (1948); **6**, 428 (1950). — Kleinschmidt, H.: Die ansteckenden Krankheiten,

Scharlach: 714 (M. Gundel) Stuttgart: Georg Thieme 1950. — Regensburger Jb. ärztl. Fortbildg. **II**, 1951. — Kilbourne, E., and J. Loge: J. Clin. Invest. **27**, 418 (1948). — King, J. T., B. S. Green and A. F. Henschel: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **38**, 812 (1938). — Lepin, P., Barskiand J. Maurin: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73**, 252 (1950). — Lorenz, E., u. J. Haidvogel: Wien. klin. Wschr. **1951**, 460. — Österr. Z. Kinderheilk. **8**, 45 (1952). — Moeschlin, S., u. B. Frey: Schweiz. med. Wschr. **1946**, 530. — Möse, J., u. J. Haidvogel: Klin. Med. (Wien) **5**, 411 (1950). — Mosonyi, L., A. Szöke u. J. Vajda: Internat. Z. Vitaminforsch. **24**, 255 (1952). — Mung, J., u. R. Geister: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **75**, 367 (1950). — Rich, M. R., R. J. Ritterhoff u. R. J. Hoffmann: An. Med. int. **33**, 1459 (1950). — Sandkühler, St.: Sang **21**, 400 (1950). — Scheiffarth, F., u. F. Legler: Ärztl. Wschr. **1951**, 660. — Schmidt, W.: Grundlagen der spezifischen Therapie, Berlin 1941. — Sinios, A.: Mschr. Kinderheilk. **99**, 343 (1951). — Ärztl. Prax. **4**, 29 (1952). — Die Medizinische **17**, 569 (1953). — Ströder, J., u. H. Erbig: Arch. Kinderheilk. **142**, 191 (1951). — Ström, J.: Sv. Läkartidn. **45**, 369 (1948). — Weinstein, L., and C. Tsao: Proc. Soc. Exer. Biol. a. Med. **66**, 598 (1947). — Welch, H., R. Dauri u. C. Price: J. of Immunn. **51**, 1 (1945). — Wiesener, H.: Dtsch. med. Wschr. **1953**, 120. — Zurcher, P.: Ann. paediatr. (Basel) **172**, 251 (1949).

Frau Dr. L. Ballowitz, Kinderklinik der Freien Universität, Berlin.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 586—592 (1955).

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin, Kaiserin Auguste Victoria-Haus
(Direktor: Prof. Dr. A. Loeschke).

Erfolgreiche Desensibilisierung einer Subsepsis allergica tuberculosa mit intravenösen Tuberkulineinspritzungen*.

Von

L. Ballowitz, G. Fleischhauer und A. Loeschke.

(Eingegangen am 18. April 1955.)

Gewiß ist es immer mißlich, bestimmte Folgerungen aus der Beobachtung eines einzelnen Falles zu ziehen. Wenn hingegen ein Einzelfall wiederum andere Einzelbeobachtungen ergänzt und sich so eine geschlossene Kette bilden läßt, kann seine Mitteilung die Bedeutung reiner Kasuistik übersteigen. Den zu beschreibenden Fall einer Subsepsis allergica glauben wir in dieser Richtung bewerten zu können.

Carsta H., 10 Jahre alt, kommt in unsere Klinik, nachdem sie bereits in 2 anderen Krankenhäusern behandelt worden ist.

Vor 3 Jahren erkrankte sie mit Schmerzen in beiden Armen und Beinen und an einem aus roten, stark juckenden Flecken bestehenden Ausschlag. Nach dem Krankenhausbericht bestanden damals Temperatursteigerungen zwischen 37 und 38°, die Krankheit wurde als „Infekt" aufgefaßt. Eine Tuberkulinprobe wurde nicht vorgenommen. Eine Röntgenuntersuchung der Lunge ergab keinen krankhaften Befund. Die Zahl der Leukocyten betrug 8000, im Differentialblutbild fanden sich 10% Eosinophile.

Nach der Entlassung in ambulante Behandlung ging es rund ½ Jahr gut. Dann traten wieder „rheumatische" Beschwerden in allen Gliedern auf. Das Mädchen mußte deshalb das Bett hüten und blieb zunächst in hausärztlicher Behandlung. Man nahm eine Polyarthritis rheumatica an und behandelte entsprechend. Von Ausschlägen wird nichts berichtet. Ob Fieber bestand, ist unbekannt.

An diese 2. Erkrankung schloß sich ein beschwerdefreies Intervall von 2 Monaten an. Dann stellte sich ziemlich plötzlich ein schweres Krankheitsbild mit hohem re- und intermittierendem Fieber ein, in dessen Verlauf ärztlicherseits der Exitus letalis befürchtet wurde. Eine 2. Krankenhauseinweisung erschien unumgänglich. Da besonders die großen Gelenke geschwollen und gerötet waren, wurde eine „subakute Polyarthritis auf der Basis einer Fokalinfektion angenommen, zumal die Tonsillen zerklüftet und eiterhaltig waren". Bei einer Röntgenuntersuchung der Lungen zeigte sich ein „deszendierend gezeichneter Hilus". — Unter einer Salicyltherapie beruhigten sich die Temperaturen und Gelenkschmerzen, um nach einer Tonsillektomie erneut aufzuflackern. 5 Wochen nach dem Eingriff kam es zum Ausbruch eines urticariellen Exanthems, das Extremitäten und Stamm befiel und sich den üblichen Mitteln gegenüber als resistent erwies. Man dachte an eine exogen ausgelöste allergische Reaktion und fahndete dementsprechend nach Allergenen in

* Herrn Professor Dr. H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstag.

Federkissen, Zimmerpflanzen, Medikamenten und nach Parasiten. Im Blutbild fand sich eine mäßige Leukocytose von 14600 mit 6% Eosinophilen. Schließlich beruhigte sich aber zunächst das ganze Bild, so daß das Kind nach Hause entlassen werden konnte. Nach 2 Monaten mußte es jedoch bereits wieder stationär aufgenommen werden, da sich die Krankheit in ganz gleicher Form wiederholt hatte. Jetzt wurde die Diagnose Subsepsis allergica gestellt. Ob eine besondere Behandlung stattfand, ist unbekannt. Entlassung nach 6 Wochen.

Nach einem 1½jährigen relativ beschwerdefreien Intervall erkrankte nunmehr das Kind 3 Wochen vor der Aufnahme in unsere Klinik in offenbar ganz ähnlicher Weise, wie eben geschildert, zum 5. Mal. Es trat Fieber bis zu 39° auf, das vormittags niedriger war als abends. Dazu kamen Schmerzen und Schwellungen in Hand- und Fußgelenken, so daß das Kind zeitweise keinen Bleistift halten konnte. Weiter traten hinzu flüchtige Ausschläge, die meistens Arme und Beine, selten den ganzen Körper betrafen, meistens nur Stunden, manchmal einen ganzen Tag über anhielten.

Bei der Aufnahme macht das Kind einen schwerkranken Eindruck, ist abgemagert, hohlwangig, klagt über Schmerzen im rechten Handgelenk. Dieses ist mäßig geschwollen und stark beweglichkeitseingeschränkt. Alle übrigen Gelenke sind frei. Am Oberkörper und an den Oberarmen sieht man ein zum größten Teil flächenhaftes, zum Teil auch aus einzelnen Efflorescenzen bestehendes Exanthem, das etwas erhaben, im ganzen aber uncharackteristisch ist. Die Lymphknoten am Kieferwinkel und in den Leistenbeugen sind vergrößert tastbar. Besonders fallen fühlbare, große Lymphknoten in der Bizipitalfurche beiderseits auf. Es besteht ein mittelgroßer Milztumor, dessen unterer Rand den Rippenbogen um 3 Querfinger überragt. Am Herzen systolische Unreinheit über dem 3. ICR links parasternal und an der Spitze, die auch im Sitzen bestehen bleibt. Temperatur 37,8°, in den folgenden Tagen remittierend bis 38,5°. BKS 48/74. Blutbild: Hglb. 10,4 g-%, Erythrocyten 2,92 Mill., Hb_E 38, Leukocyten 9600, Lymphocyten 55%, Segmentkernige 39%, Stabkernige 2%, Monocyten 4%, keine Eosinophilen, jedoch in späteren Blutbildern bis zu 7%. Anisocytose. EKG o. B. Im Phonokardiogramm einzelne vermehrte Schwingungen, die einem protosystolischen Geräusch entsprechen. Alles übrige o. B.

Das Besondere der Erkrankung war von vornherein offensichtlich. Vorgeschichte und jetziger Befund mußten zweifellos die frühere Diagnose Subsepsis allergica (S. a.) ernsthaft in Erwägung ziehen lassen. Als Wissler 1944 das nach ihm benannte Krankheitsbild beschrieb, nannte er als Charakteristika wochen- und monatelang anhaltendes intermittierendes Fieber, immer wiederkehrende Exanthemschübe, neutrophile Leukocytose mit Linksverschiebung ohne Schwinden der Eosinophilen, dazu oft, wenn auch nicht regelmäßig, meist flüchtige Schmerzen in verschiedenen Gelenken, inkonstante Milzschwellung und eine Miterkrankung des Herzens in Form einer Karditis. Hiervon schien die Erkrankung unseres Kindes in 3 Punkten abzuweichen. Der Milztumor war ungewöhnlich groß, die Gelenkschmerzen und -schwellungen waren so stark, daß 2mal eine Polyarthritis rheumatica diagnostiziert wurde, und schließlich war die Vorgeschichte, die, wenn wir alle 3 Krankheitsschübe pathogenetisch gleich deuten, aus 5 Perioden mit 4 bis zu 1½ Jahren dauernden Intervallen besteht, gegenüber bisherigen Schilderungen atypisch. In einer der Symptomatik der Subsepsis, Sepsis lenta und Sepsis

gewidmeten Studie hat jedoch Kleinschmidt auf das Variable der Milzschwellung bei allen 3 Krankheiten hingewiesen und besonders betont, daß bei der S. a. die Gelenkschwellungen so erheblich sein können, daß die Differentialdiagnose gegenüber dem Gelenkrheumatismus Schwierigkeiten bereiten kann. An der Deutung des Krankheitsbildes als S. a. konnte somit nichts geändert werden.

Obwohl immer wieder betont worden ist, daß bei der S. a. ein Suchen nach Herd und Bakteriämie erfolglos verläuft, fahndeten wir sofort in beiden Richtungen. Im ganzen fielen 11 Kulturen aus dem strömenden Blut und 1 aus dem Markpunktat des Beckenkammes, die nach verschiedenen Methoden angelegt worden waren, steril aus. Von einem Focus wurde nichts gefunden, wenn man von einem cariösen Backenzahn, der später sicherheitshalber extrahiert wurde, absieht. Den richtigen Weg für die Deutung der Pathogenese und Therapie wies erst die hohe Tuberkulinempfindlichkeit des Kindes. Wir hatten anfangs die außerordentlich starke Reaktion auf Tuberkulin, die bereits bei intracutaner Injektion von 1/100 mg Alttuberkulin eine Rötung und Schwellung am Unterarm von 32 mm am 3. Tag hinterließ, als Nebenbefund angesehen, auch das Röntgenbild, das neben 3 hirsekorngroßen, runden Kalkschatten im rechten Unterfeld eine deutliche perihiläre Schwellung links zeigte, entsprechend gewertet. Als jedoch während der eingeleiteten Pyramidonbehandlung zwar Fieber, Gelenkschmerzen und -schwellungen, nicht aber die Exanthemschübe nachließen, trat die auffällige Tuberkulinempfindlichkeit mehr und mehr in den Mittelpunkt unserer pathogenetischen Überlegungen. Die Exantheme erschienen ganz unregelmäßig. Freie Intervalle von mehreren Tagen wechselten mit solchen, die nur Stunden betrugen. Meist war das Exanthem skarlatiniform, selten rubeoliform und urtikariell. Gelegentlich bestanden nur roseolaartige Punkte und einzelne Striche. Ein Anulare-Charakter wurde nie beobachtet. Im ganzen rezidivierten sie, die exanthemfreien Intervalle mitgerechnet, über einen Zeitraum von 86 Tagen. Als schließlich noch eine Phlyktäne zunächst am linken, 2 Tage darauf auch am rechten Auge mit begleitender schwerer Conjunctivitis hinzukam, glaubten wir mit Sicherheit, das Bild auf die nachgewiesene Hilusdrüsentuberkulose beziehen zu müssen, gaben die 6 Wochen durchgeführte Pyramidonbehandlung auf und testeten noch einmal mit kleinsten Dosen von Tuberkulin. Hierbei zeigte sich, daß das Kind schon auf eine Tuberkulinverdünnung von 1 : 10 Milliarden mit einer Rötung und Schwellung von 22 mm am 3. Tag positiv reagierte. Natürlich sind die Konzentrationen verhältnismäßig großmolekularer Stoffe in so hohen Verdünnungen nicht mehr als absolut richtig anzusehen. Immerhin muß in unserem Fall die Reaktion schon durch wenige Tuberkulinmoleküle hervorgerufen worden sein.

Mit Rücksicht auf diesen Tatbestand, die 3jährige Vorgeschichte mit den vielen Rezidiven, die ungenügende Erholung des Kindes und ganz besonders die immer wiederkehrenden Exanthemschübe glaubten wir, einen neuen therapeutischen Weg einschlagen zu müssen und entschlossen uns zu einer Desensibilisierung mit Tuberkulin. Das Vorgehen mußte, Richtigkeit der Konzeption Wisslers[1] und Deutung der Pathogenese unsererseits vorausgesetzt, beste Erfolgsaussichten bieten. Erleichtert wurde uns der Entschluß, als nach vorübergehender geringer Erholung der Allgemeinzustand des Kindes wieder schlechter zu werden drohte. Wir wählten hierzu eine Behandlung mit intravenösen Injektionen kleinster Tuberkulinmengen, wie sie von Bessau u. Fernbach angegeben worden ist. Diese haben ihre Methode speziell zur Behandlung der Skrofulose und der Pubertäts- und Präpubertätsphthise empfohlen, lange bevor tuberkulostatische Mittel zur Verfügung standen. Sie beschreiben eine schnelle und günstige Beeinflussung phlyktänulärer und ekzematöser Prozesse bei der Skrofulose und sahen eine günstige Beeinflussung von Rezidiven.

Wir begannen mit einer Lösung von 1:100 Milliarden, von der als Anfangsdosis 0,1 cm^3 injiziert wurde. Die Injektionen erfolgten in 1—2tägigen Intervallen so, daß der 1. Injektion 0,2, dieser 0,4 und 0,6 cm^3 folgten. Dann wurde mit der nächst niedrigeren Zehnerpotenz genau so verfahren, bis nach 4½ Monaten eine Tuberkulinmenge von 0,2 cm^3 der Verdünnung 1:100 = ½ mg Alttuberkulin erreicht war. Trotz der am Anfang äußerst geringen Tuberkulindosen stellten sich sofort nach der 1. intravenösen Injektion subfebrile Temperaturen ein, die gelegentlich 38° erreichten, aber nie überschritten. Sie verschwanden nach 3½ Wochen. Am Tag der 2. intravenösen Injektion trat noch einmal ein aus strichförmig angeordneten, linsengroßen Flecken bestehendes Exanthem am rechten Oberschenkel auf. Von dieser Zeit an wurde kein Exanthem mehr beobachtet. Das Kind erholte sich relativ schnell, die Phlyktänen heilten ab, der Milztumor ging zunächst bis zum Rippenbogen zurück, später konnte er überhaupt nicht mehr festgestellt werden. Auch der Röntgenbefund normalisierte sich, die Lymphknotenschwellungen verschwanden. Hand in Hand mit der Änderung des Krankheitsbildes sank die Tuberkulinempfindlichkeit bis auf 1:100 ab. Das Kind erreichte einen sehr guten Allgemeinzustand und nahm bis zum Tage seiner Entlassung um 10,9 kg an Gewicht zu. Die Blutsenkung betrug bei der letzten Kontrolle nur noch 3/9 mm. Im Blutbild fand sich bemerkenswerterweise immer noch eine Eosinophilie von 7%.

Schon Wissler beschreibt unter seinen Fällen einen solchen, der dem unsrigen sehr ähnelt. Auch er ist durch eine besonders hohe Tuberkulinempfindlichkeit (1:1 Milliarde) ausgezeichnet.

1¼jähriger Junge, Hilusdrüsentuberkulose. Auf den Lungenröntgenbildern stets eigentümlich weichfleckige Zeichnung. Intermittierendes Fieber mit maculopapulösem Exanthem und Eosinophilie. „Nur das Exanthem war etwas anders, nämlich papulös, eher einem kleinfleckigen Erythema nodosum entsprechend."

Ein weiterer von Wissler zitierter Fall, den Sundt beschreibt,

[1] „Die Krankheit beruht vermutlich auf einer relativ geringen, durch die Blutkultur nicht mehr erfaßbaren bakteriellen Streuung, die eine allergisch-hyperergische Reaktion auslöst".

betrifft einen 7jährigen Jungen mit Fieber, Gelenkschwellungen, wechselnden Drüsenschwellungen, zeitweise fühlbarer Milz und flüchtigen Exanthemen, bei dem die Autopsie eine käsige Tuberkulose der rechten, eine teils käsige, teils fibröse Tuberkulose der linken Lunge ergab. Schließlich führt Wissler einen analogen Fall aus dem Archiv der Züricher Kinderklinik aus dem Jahre 1910 an, der einer S. a. tuberculosa entspricht und auch bereits mit einer Tuberkulinkur, die seinerzeit nach Beranek (ohne Erfolg) durchgeführt wurde, behandelt worden ist. Hier lag eine ausgedehnte käsige Tuberkulose der Lungen, zahlreicher intrathorakaler Lymphknoten, der Milz, der Knochen und des Darmes vor. Ähnlich liegt ein Fall von Lange u. Priesel, der nicht weiter ausgeführt werden soll. Fall 2 von Fischer ist tuberkulinpositiv, hat aber keinen nachweisbaren Röntgenbefund. Genauer muß dagegen auf die sehr instruktive Beschreibung einer S. a. durch Küster u. Pothmann eingegangen werden, die zweifellos tuberkulöser Natur ist.

Bei einem 2½ Jahre alten fieberhaft erkrankten Jungen fällt eine Tuberkulinprobe positiv aus, ohne daß man einen Röntgenbefund erheben kann. Schmerzen in beiden Hüftgelenken, so daß an eine tuberkulöse Coxitis gedacht wird. Zeitweise auch Schultergelenke und Wirbelsäule schmerzhaft. Vorübergehend morbilliformes Exanthem. Eosinophile bis zu 13% vermehrt. Mehrere Blutkulturen steril. Nach vorübergehender Entlassung erneut hohes Fieber, heftige Schmerzen in Hand-, Fuß- und Kniegelenken. Keine Milzschwellung, nur geringfügige Lymphknotenschwellungen, aber Entwicklung einer Perikarditis und doppelseitigen Pleuritis. Später flüchtige Exantheme verschiedener Gestalt. Schließlich unter Neoteben vorläufige Heilung.

Wenn wir alle diese Schilderungen mit unserm Beitrag vergleichen, so läßt sich feststellen, daß sie sich untereinander außerordentlich gleichen Alle entsprechen dem Bild der S. a. Der auslösende tuberkulöse Prozeß kann dabei sehr variieren. Offenbar gibt es alle Übergänge von schwerster Tuberkulose bis zu der klinischen Diagnostik sich entziehenden Herden. Bedingung ist offenbar nur, daß es sich um frische Affektionen handelt. Wahrscheinlich müssen sie auch „streuen". Wichtig ist in dieser Hinsicht das Auftreten von 2 Phlyktänen in unserem Fall. Wie Phlyktänen entstehen, ist nicht ganz sicher. Wir können uns aber ohne weiteres der Deutung Kleinschmidts anschließen, der sagt, daß es sich um abortive Metastasen handelt, „um eine Absiedlung von bereits stark geschädigten oder abgestorbenen Bakterien, die mehr oder weniger gutartige oder flüchtige Entzündungsherde ohne Verkäsung bedingen, schnell zerfallen und resorbiert werden". Wir können darin einen direkten, optisch zugänglichen Beweis sehen, daß Wisslers Überlegungen richtig gewesen sind. Entsprechend dem meist chronischen Verlauf einer Tuberkulose ist das Bild der tuberkulösen S. a. gegenüber solchen, die durch andere Infektionen hervorgerufen werden, durch die lange Dauer und die Neigung zu Rezidiven abgewandelt, so daß man hier von einer besonderen Spielart sprechen kann. Bemerkenswert scheint die besondere Heftigkeit

der Gelenkbeschwerden. Renate Bolte hat sich mit der Frage des tuberkulösen Rheumatismus bei Kindern ausgiebig befaßt. Sie teilt unter anderem 2 Fälle von tuberkulösem Rheumatoid mit, die erfolgreich mit intravenösen Tuberkulininjektionen desensibilisiert wurden. Auch hier waren mehrere Gelenke betroffen. Exantheme fehlten. Inwieweit solche Bilder einschließlich des klassischen Poncet Übergänge zur S. a. darstellen, muß offenbleiben. Es scheint nicht zweckmäßig, den fest umschriebenen Begriff Wisslers weiter auszudehnen. Vor allem muß vermieden werden, die fruchtlos verlaufene Diskussion über die Beziehungen zwischen Tuberkulose und Gelenkrheumatismus (Reitter und Chiari u. Matricardi) neu zu beleben, bevor nicht neue Tatsachen ans Licht gefördert sind.

Wissler hat bei seiner Beschreibung des Rheumatismus die Reaktionsbereitschaft des Makroorganismus besonders hervorgehoben. Nur wenn ein *labiles* Gleichgewicht zwischen diesem und dem Infektionsherd besteht, kann es zur Ausbildung der S. a. kommen, wobei die in unserem Fall beobachteten Phlyktänen eindeutig darauf hinweisen, daß tatsächlich Bakterientrümmer dies Krankheitsgeschehen auslösen. Man kann sich vorstellen, daß bei einer anderen Reaktionslage eine echte tuberkulöse Metastase hätte entstehen können. Instruktiv sind in dieser Hinsicht 2 aus der Kleinschmidtschen Klinik von Kropp beschriebene Fälle. In dem einen ging eine echte Sepsis in eine Subsepsis, in dem anderen eine Subsepsis in eine echte Sepsis über, die ihren Ausgang von einem Staphylokokkenabsceß im Herzmuskel genommen hatte. Hier entsteht eine gewisse Parallele zur Febris maculosa intermittens (Fälle von Decastello u. Weltmann, Fykow, Uhse). Man kann sie nicht ohne weiteres, wie das gelegentlich geschehen ist, mit der S. a. identifizieren. Sie kann den Charakter einer Sepsis oder Subsepsis tragen und zeigt dabei sehr schön das zwischen Makro- und Mikroorganismus bestehende labile Gleichgewicht. Soweit hier Kokken nachgewiesen wurden, muß man sie zur Sepsis rechen, soweit dies nicht möglich war, liegt eine Subsepsis vor. Bisher konnte nicht festgestellt werden, ob in *allen* Fällen von S. a. Mikroben*trümmer* eine Rolle spielen, ohne daß es zu einer echten Bakteriämie kommt. Diese nach unserem Fall nicht unbegründete Annahme würde erklären, warum Antibiotica versagen. Küster u. Pothmann deuten ihren Fall so, „daß die Tuberkuloseinfektion einen autoallergischen Prozeß in Gang gesetzt hat". Eine solche Annahme ist für den unsrigen entbehrlich. Ob unser Kind durch die Desensibilisierung endgültig geheilt wurde, kann noch nicht mit Sicherheit gesagt werden, da die Anamnese ein Wiederaufflackern des Prozesses noch nach 1½ Jahren aufweist. Die erhebliche Herabsetzung der Tuberkulinempfindlichkeit, der Rückgang des Röntgenbefundes lassen jedoch eine dauernde Besserung als sehr wahrscheinlich erscheinen.

Zusammenfassung.

Bei tuberkulösen Infektionen verschiedener Schweregrade kann es zu dem Bild der Subsepsis allergica kommen. Entsprechend dem meist chronischen Verlauf einer Tuberkulose erscheint die Subsepsis allergica tuberculosa als besondere Spielart des von Wissler beschriebenen Bildes, das durch lange Dauer und Rezidivfreudigkeit gekennzeichnet ist. In dem beschriebenen Fall traten während des Krankheitsverlaufes 2 Phlyktänen auf, die zeigen, daß Tuberkelbakterien*trümmer* in dem Krankheitsgeschehen eine offenbar maßgebliche Rolle gespielt haben. Durch vorsichtige Desensibilisierung mit kleinsten intravenös applizierten Tuberkulinmengen wurde die enorme Tuberkulinempfindlichkeit herabgesetzt und das langwierig rezidivierende und schwere Krankheitsbild günstig beeinflußt.

Literatur.

Bessau, G., u. H. Fernbach: Zit. n. Duken: Erg. inn. Med. **39**, 344 (1931). — Beranek: Zit. n. Wissler 1942. — Bolte, R.: Gibt es einen tuberkulösen Gelenkrheumatismus? Inaug.-Diss. Berlin 1951. — Chiari, O., u. R. Matricardi: Med. Klin. **34**, 500 (1938). — Decastello, A., u. O. Weltmann: Wien. Arch. Inn. Med. **20**, 429 (1930). — Fischer, G.: Dtsch. Gesundheitswesen **9**, 759 (1954). — Fykow, A.: Mschr. Kinderheilk. **80**, 42 (1939). — Kemp, G.: Z. Kinderheilk. **65**, 417 (1948). — Kleinschmidt, H.: Kinderärztl. Prax. **20**, 153 (1952). — Kleinschmidt-Feer: Lehrbuch d. Kinderheilkunde. G. Fischer 1955. — Kölbl, H.: Z. Kinderheilk. **75**, 525 (1954). — Kropp: Inaug.-Diss. Göttingen 1950. Küster, F., u. F. J. Pothmann: Mschr. Kinderheilk. **102**, 13 (1954). — Lange u. Priesel: Z. Rheumaforsch. **3**, 403 (1940). — Reitter, H.: Med. Klin. **30**, 1718 (1934). — Uhse, E.: Mschr. Kinderheilk. **94**, 25 (1944). — Wissler, H.: Jb. Kinderheilk. **157**, 198 (1941). — Mschr. Kinderheilk. **94**, 1 (1944). — Der Rheumatismus im Kindesalter. Leipzig: Steinkopf 1942.

Professor Dr. A. Loeschke, Berlin-Charlottenburg 5, Heubnerweg 6.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 593—608 (1955).

From the Departments of Pediatrics and of Obstetrics and Gynecology.
The School of Medicine, University of Chicago.

Sexual Precocity Due to Estrogen- and Progesterone-Producing Organoid Luteoma of the Ovary*.

By

H. P. G. Seckel and E. J. Plotz.

With 8 figures.

(Eingegangen am 2. März 1955.)

Ovarian endocrine tumors are a rare cause of sexual precocity in girls below 12. There are four types of such ovarian neoplasms, 1. granulosa cell tumors, including luteomas and autonomous follicular cysts, 2. thecomas, or theca cell tumors, 3. teratomas and dermoid cysts, and 4. chorionepitheliomas. The first two types of tumor account for the majority of cases; as a rule they have estrogenic effects due to amounts of circulating hormone which are greater than is normal for adult women. However, in the case of luteinization, as in luteoma and thecoma, additional progesterone effects may be expected. While such have been demonstrated in a few adult patients, only a single preadolescent girl is known to have had a luteinized ovarian follicular cyst associated with an excess of pregnanediol excretion[54].

The following is a study of a 6 year-old girl with a verified ovarian luteoma that gave rise to precocious estrogenic and progesterone effects.

I. Case Report.

Linda Kr., Born at St. Josephs, Michigan, July 11th, 1948. — History: In 1954 her 28 year-old parents and 3 year-old sister were in excellent health. There were no familial diseases. The mother's menarche had occurred at an average age. The patient's birth and feeding histories were uneventful and earlier growth and development regular. She cut her first teeth at 13 months. She was a good student at school, contented and socially well adjusted. The measles, colds and dental caries had been her only previous illnesses.

Early in April, 1954, at the age of 5 years 9 months, the girl complained of pain in her breasts. The mother noticed raising and hardening of breast tissue and darkening of the nipples. The family physician suggested bruising of the areas. However, during the next 2 months, mammary development progressed, the external genitalia seemed enlarged and some pubic hair was observed. The girl appeared to outgrow her clothes and shoes more rapidly. She became less sociable, irritatable and

* To Professor Dr. H. Kleinschmidt on his seventieth anniversary.

moody. There were no complaints of headache or visual disturbances. Consultation with a local physician resulted in referral to this clinic and preliminary examination on July 8th, 1954, with two subsequent hospitalizations.

Fig. 1.

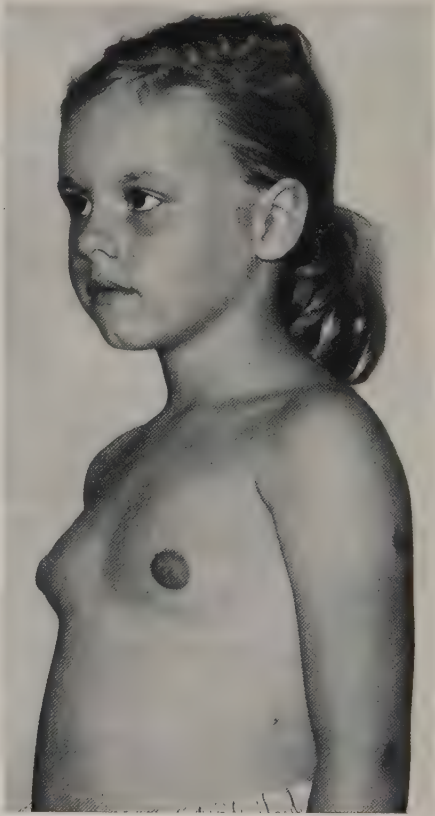


Fig. 2.

Fig. 1. Photograph of Linda Kr., aged 6 year 1 month. Note slight pigmentation of linea alba and beginning growth of pubic hair.
Fig. 2. Photograph of upper torso, same patient, same age.

First Hospitalization, August 16 to 22, 1954. The girl ,now 6 years 1 month old, was in seemingly excellent health. She appeared tall, large and a little plump (Fig. 1). Her height was 119,2 cm. (age norm 115 cm.) and her weight 27 Kgm. (age norm 20.8 Kgm.). Complete anthropometric studies revealed only minor deviations from the age norm, usually to the positive side. Her bony pelvis was not particularly broad but her hips appeared wide and her lower abdomen, thighs and calves were filled out in the feminine fashion. In regard to breast and sex hair development she had the appearance of an average girl 11 to 12 years old (Fig. 1, 2). Her breast tissue was prominent but non-ender and her nipples and areolae were budding and highly pigmented. The linea alba was mildly pigmented. Over the pubic area there were a few long strands of pubic hair. No axillary or peripheral sex hair was present. Her labia minora seemed somewhat fuller and more pigmented than expected at her age,

but the size of the clitoris was normal. No pelvic masses were palpated by either external or rectal examination. Permanent dentition was in progress at the level of the medial incisors, but no 6-year molars had yet erupted. Her skeletal age was estimated to be 7½ years, ossification being most advanced in the olecranon, the styloid

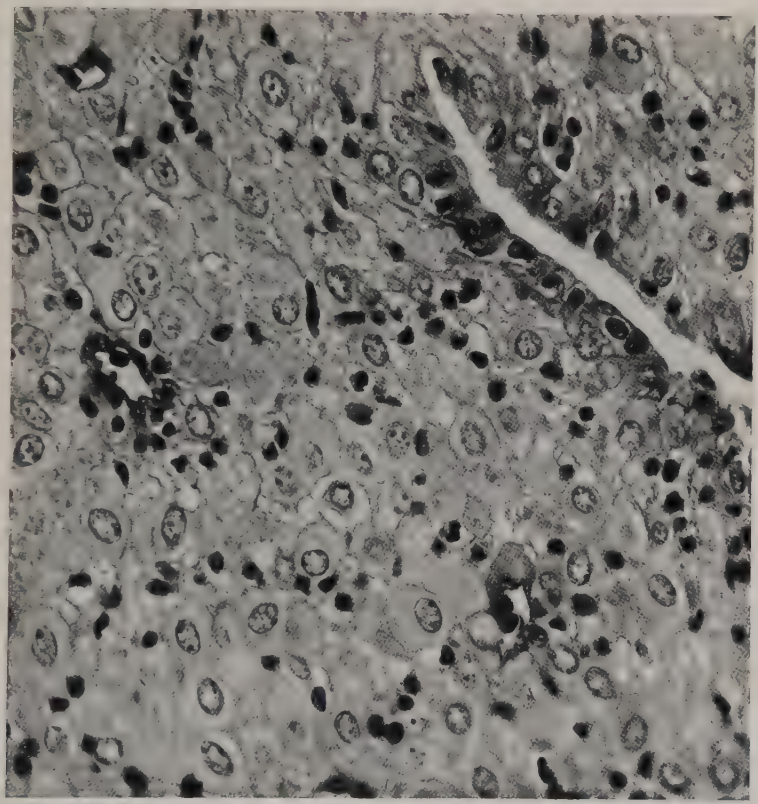


Fig. 3. Photomicrograph of decidual transformation of endometrium, showing a single endometrial gland lined by cuboidal to flat epithelium. Magnification × 500.

process, the pisiforme and the calcanear apophysis. The remainder of the physical examination was normal. Her blood pressure was 100/60 mm. Hg. Neurologic examination, including ophthalmoscopic study, was unrevealing. Skull radiographs were negative, particularly the outlines of the sella turcica. Chest x-rays and intravenous pyelograms also were normal. Her psychosexual behavior was infantile.

While in the hospital she had her first vaginal bleeding, lasting 2 to 3 days. A small piece of white tissue was found adherent to her perineal pad and was saved for histologic examination by the nurse. Urine specimens were collected for hormone assays and vaginal smears were obtained. A provisional diagnosis of „idiopathic" sexual precocity was made. The patient was discharged on August 22nd, 1954 to return to the Adolescent Endocrine Clinic in 2 months. On that return visit sufficient laboratory evidence had accummulated to rehospitalize her for an exploratory laparotomy.

Second Hospitalization, November 11th to *December 4th, 1954.* The girl was now 6 years 4 months old. During the interval she had had vaginal bleeding on August 15th, September 3rd, October 1st and November 1st. Morning rectal temperatures taken before rising showed no significant elevations during a 2-month period. No changes had occurred in her general appearance.

Pre-operative Laboratory Findings: Routine blood and urine examinations were normal and so were blood urea nitrogen, blood calcium and phosphorus and the intracutaneous tuberculin test. Effects of sex steroids were described as follows:

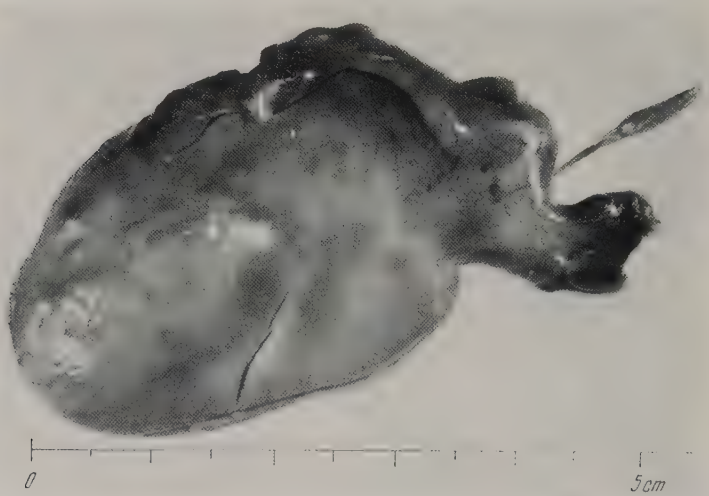


Fig. 4. Photograph of operative specimen of right ovary and Fallopian tube. At left, main mass of ovarian tumor, bulging 2 cm. and extending irregularly towards ovarian hilus, at right.

1. *Endometrium:* The menstrual „clot" obtained in July was a structure 35 × 15 × 10 mm. in size. Microscopically, it was the result of extensive hemorrhage into a highly abnormal endometrium (Fig. 3). The stroma in the best preserved areas was *clearly decidualized.* The typical large chromophilic epithelium-like cells were closely packed, often in pavemented sheets. Vascularity of this endometrium was notable, and widely separated glands and epithelialized surfaces were present. The glandular cells were appropriate to the stage of decidualization. There also were secondary changes of hemorrhagic and inflammatory character. Nowhere was there any suggestion of uterine pregnancy, especially no structure resembling trophoblastic cells or villi. The impression, confirmed by a second investigator, was normal decidua or, rather, precocious decidualization of the endometrium, with massive hemorrhage and reactive acute inflammation. This was evidence for progesterone effects great enough, or sufficiently prolonged, to convert the endometrium into a decidua-like membrane with presecretory and secretory phases of endometrial glands similar to those of early pregnancy and of vascular hypertrophy beyond that anticipated in menstruation. If an extracranial tumor was to be considered as the cause of sexual precocity, the probabilities favored a luteinized granulosa cell tumor, i. e. luteoma, or a teratoma with chorionic epithelium. A non-luteinized tumor would not be expected to produce decidual transformation.

2. *Vaginal smears:* These contained superficial non-cornified and very few cornified cells. The squamous epithelial cells were crowded. The vaginal flora was normal.

A much lower stage of epithelial proliferation would be expected in an immature girl of 6. This type of smear is usually seen in the luteal phase of the normal menstrual cycle or during pregnancy. However, precocious cycles usually are anovulatory and free of a luteal phase. It was thought possible that this smear had been mixed up with that of an adult patient.

3. *Urinary Steroid Hormone Excretion (Table 1):* The patient excreted 4.5 mgm. of pregnanediol in 24-hour urine specimens and 5 R. U. of estrogen. Both figures were within the normal range of adult non-pregnant women. For further details, see section II.

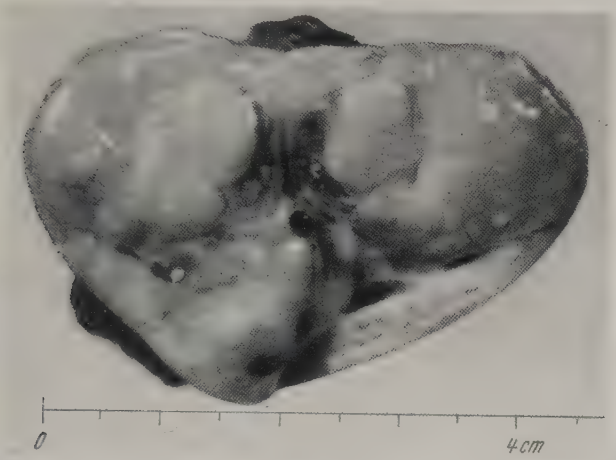


Fig. 5. Photograph of cut surface of right ovary. On top, two halves of main tumor mass, irregular extension of tumor towards hilus, below and left, sparing ovarian cortex, below and right. Note sparsely scattered follicular cysts.

Preoperative diagnosis: The assumption of an endocrine ovarian tumor, most likely a luteoma, had to be qualified by reports of excessive urinary 17-Ketosteroid excretion and a positive FRIEDMAN test (Table 1). Both later proved to have been misleading. However, an ovarian teratoma, or chorion-epithelioma, and an adrenal-cortical neoplasm, possibly ovarian, had to be included in the preoperative differential diagnosis. "Idiopathic" sexual precocity with corpus luteum formation appeared quite unlikely.

Operation (November 24, 1954): Under open ether unesthesia the lower abdominal cavity was explored and a right ovarian mass removed. The left ovary and both tubes appeared essentially normal for age as did the adrenals. The uterus was firm and somewhat larger than appropriate for age.

Postoperative course: The girl was discharged "cured" on December 4, 1954. During the following 4 months menstrual bleeding failed to recur and regression of breast size and mammillary pigmentation was unmistakable. The mother thought she looked more childlike in the face, was "thinner in the middle" and played more happily at school and in the home. For postoperative hormone studies, see section II.

Operative Specimen (Fig. 4): Grossly, the specimen included a large right ovary and the distal fimbriated segment of the Fallopian tube. It weighed 7.6 Gm. The ovary measured 4.6 × 2.8 × 1.1 cm. Externally, it appeared pink with irregular yellow streaking. Several bluish follicular cysts 2 to 3 mm in diameter were scattered under the surface of the ovary. Its distal pole was occupied by a firm,

rounded, nodular mass measuring 2 × 1.1 cm. On the cut surface (Fig. 5) this appeared as a nearly round, trabeculated, nodular tumor, yellow-white to orange-yellow in color. The peripheral parts of the tumor were paler, harder and less bulging than the center. Its scalloped borders bulged into the thin, pinker cortex of the non-tumorous ovary which contained the cross-sections of the small follicular cysts.

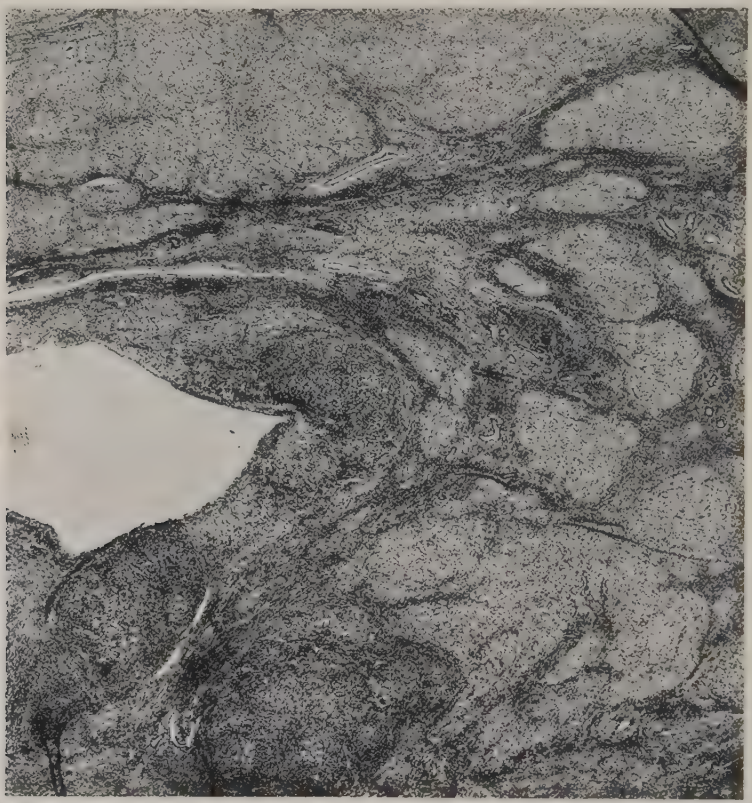


Fig. 6. Low-power photomicrograph of part of ovarian luteoma. Tumor nodules near ovarian medulla and an atretic follicular cyst, center. Hyperplastic and luteinizing nodules, below and left; luteinized and sclerosing nodules, above and right. Magnification × 25.

Microscopically, the Fallopian tube had a hyperplastic, tall, ciliated epithelium like that of the normal adult. The *ovarian tissue* outside the tumor showed many well-presserved primordial follicles with flat granulosa cell layers and a few maturing follicles. Some follicular cysts were in process of becoming atretic, at times retaining their granulosa cells. Over large areas of the ovarian cortex the outer layers had become a broad collagenous albuginea. The ovarian hilus contained a small rete. Well-preserved hilar interstitial cells were not seen. One large nerve displayed an abnormal cellularity suggestive of sympathicotropic cells.

The *ovarian tumor* proved to be curiously organoid (Fig. 6). It contained nodular components which could be arranged in series, from young to old. The nodular formations of the tumor lay in the center, expanding the central mass, and extended peripherally to the oöphorous and fibrous cortex. Single and conglomerated nodules

were numerous, some of them clustered like a bunch of grapes. There seemed to be two quite different types of maturing nodules, both of which had accummulated lipids and ultimately were becoming sclerotic. The *first type of nodule* (Fig. 7) was composed of cells resembling those of the early theca interna. Cells indistinguishable from granulosa cells were also present, set apart in small nests of follicles, primordial

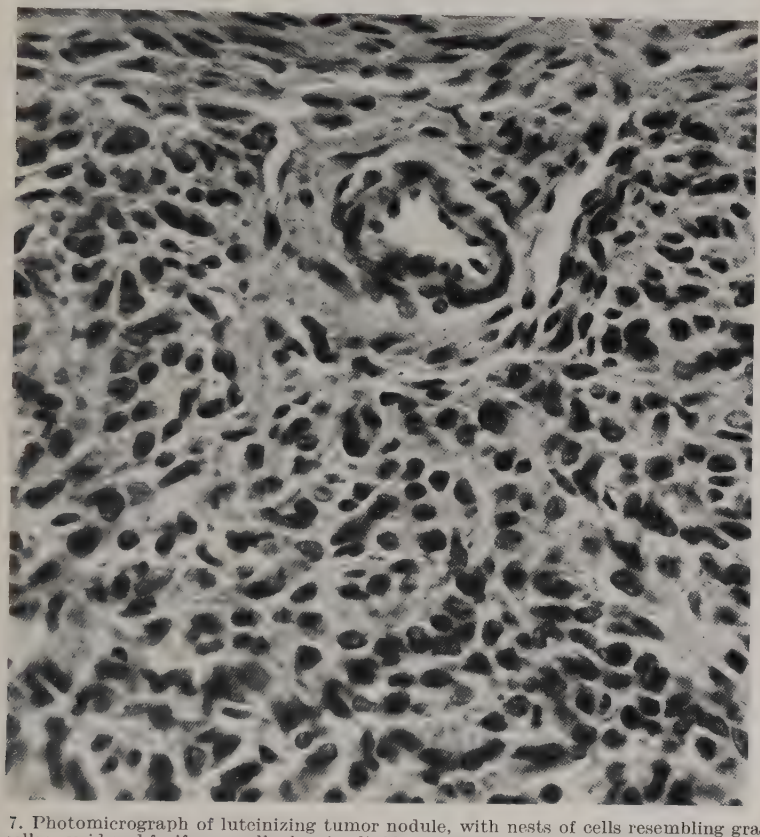


Fig. 7. Photomicrograph of luteinizing tumor nodule, with nests of cells resembling granulosa cells; ovoid and fusiforme cells showing lipid-containing cytoplasm. Magnification × 500.

in size. Lipids appeared in the cytoplasm of the cells while they were still plump, round and ovoid. As the cells became elongated, their cytoplasm acquired pale, foamy characteristics with increasing fibrosis and xanthomatous deposits, forming sclerotic imitations of corpora albicantia. The *second type of nodule* (Fig. 8) was less common and appeared to be a perverted corpus luteum. These nodules, too,seemed to arise from the deep tissue and could not be traced to follicles. The best preserved ones had fibrous peripheries and a loose vascular stroma. Their distinctive cells were large and had an eosinophilic cytoplasm and large nuclei of varying affinities to dyestuffs. Their resemblance to the cells of the early corpus luteum was obvious, but their sizes and shapes were more diverse. Among the supporting cells of the stroma were large foamy cells. Yellow pigment was much more plentiful in their cytoplasm than in the foamy cells of the first type of nodule. Both, the pink and the yellow

foamy cells persisted into the stage of sclerosis. These end stages were more like the scars of lutein bodies which regress early in the normal ovary. On their downgrade development the cells contained calcium concrements.

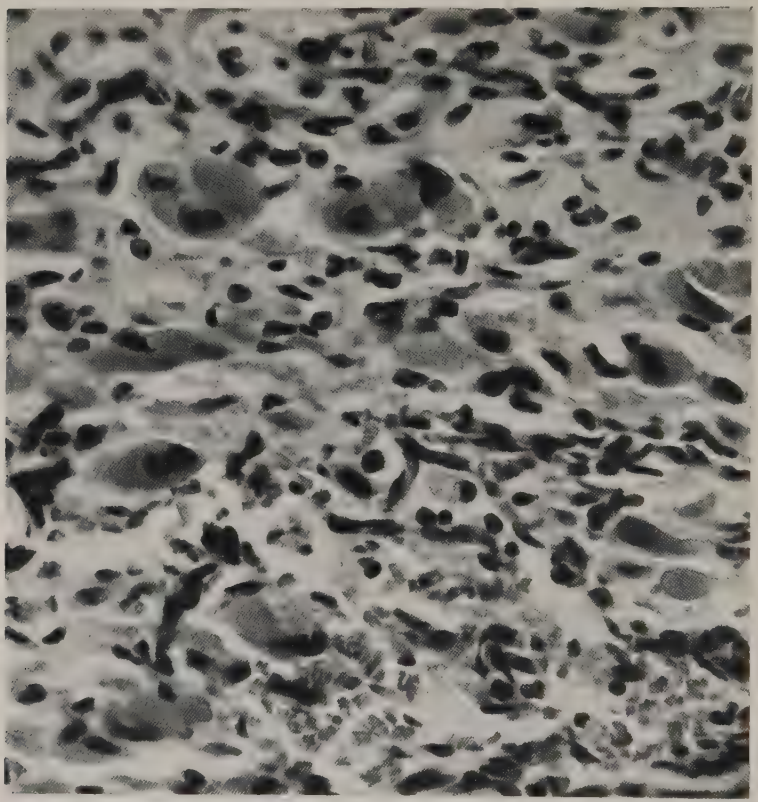


Fig. 8. Photomicrograph of abortive corpus luteum. The large dark cells, having acidophilic cytoplasm, lie among more numerous theca cells with yellow foamy cytoplasm. Magnification ×500.

Pathologic Diagnosis: Organoid ovarian luteoma with precocious puberty*. Hyperplasia of epithelium of Fallopian tube. Decidualization of endometrium.

II. Hormone Studies.

Methods: 24-hour urine specimens were collected for all assays except the F. S. H. test which was run on an overnight 12-hour specimen. 5 to 10 cc. of toluene were used as a preservative for the F. S. H. and estrogen assays but not for the others. In order to make sure that specimens were complete creatinine determinations were carried out, results varying between 0.59 and 0.63 gm. per 24 hours.

* Novak's classification was here followed (l.c.[1], p. 413).

1. The Friedman test was performed in the usual fashion.

2. The F. S. H. test was done according to the Klinefelter-Albright-Griswald[2] method, using alcohol precipitation, dialysis, and assay in immature female mice. The end point was uterine enlargement.

3. For the estrogen assay a modification of the method of Gallagher, Koch and Dorfman[3] was used. This consisted of extracting the hydrolyzed urine with benzene, separating the estrogens by washing with sodium hydroxide, acidification, re-extraction with ether, and drying. The Allen Doisy assay was then performed. The end point was corinfication of the vaginal mucosa of mature oophorectomized rats.

4. Pregnanediol was determined by the rapid method of Sommerville et al.[4].

5. Corticoids were estimated as formaldehydogenic substances using the method of Corcoran and Page[5].

6. Ketosteroids were determined, first, routinely by a slight modification of the method of Holtorff and Koch[6], using the Zimmermann reaction. Moreover, ketosteroid patterns were studied as follows:

Pooled 48-hour samples of urine were subjected to various methods of hydrolysis. First, the urine was incubated at 37°C and p_H 5 with beef liver beta-glucuronidase ((Warner-Chilcott Laboratories, New York) for 4 days, and then continously extracted with ether for 48 hours. Secondly, the remaining urine was adjusted to p_H 1 and reextracted with ether. Following this treatment, concentrated sulfuric acid (5% by volume) was added to the urine. Then, the urine was heated to the boiling point for 20 minutes and reextracted with ether. The ketosteroid content of each ether extract was determined. The crude neutral steroid fraction was separated in the ketonic and non-ketonic fractions by means of Girards reagent „T". Because of the relatively small amounts of steroids present in the ketonic fractions the three fractions were combined and subjected to digitonin precipitation. The combined alpha-ketonic fractions were separated by column chromatography as described elsewhere[7].

Results: These were summarized in Table 1. It will be noted that preoperatively both, urinary estrogen and pregnanediol excretion levels were abnormally high but dropped to those expected in normal immature girls 5 to 9 days after removal of the ovarian tumor. Likewise, there was a drop during the same period in conventional 17-ketosteroids. This drop was analyzed in more detail as shown in Table 2.

Of the three different hydrolytic precedures applied to the fractioantion of urinary ketosteroids, the first two, enzymatic and p_H 1-hydrolysis, yielded almost the same amounts in pre- and postoperative urine samples. The third procedure, strong acid hydrolysis, was productive of additional ketosteroids only in the pre-operative phase, almost doubling its total output; in the post-operative specimen virtually no ketosteroids

Table 1. *Linda Kr., 6 years. Urinary Hormone Assays. Ovarian Luteoma Removed on November 24, 1954.*

Assay	Pre-operative Phase		Post-operative Phase	
	Date	Amount per 24 Hrs.	Date	Amount per 24 Hrs.
F.S.H. test (1)	Aug. 1954	Neg. at 6 M.U.		
Friedman test	Aug. „	Positive		
	Oct. „	Negative		
	Nov. „	Negative		
Estrogens (1)	Aug. 20, 54	5 R. U.	Dec. 3, 54	2 R. U.
Pregnanediol (2)	Oct. 31, 54	4.5 mgm.	Nov. 29, 54	< 1 mgm. (4)
	Nov. 11, 54	4.3 mgm.	Dec. 1, 54	< 1 mgm.
	Nov. 12/13, 54	5.0 mgm.	Jan. 22, 55	< 1 mgm.
17-Ketosteroid	Oct. 31, 54	7.3 mgm. (3)	Dec. 1, 54	3.17 mgm.
	Nov. 11, 54	8.8 mgm. (3)	Jan. 22, 55	2.6 mgm.
Pregnanolone	Nov. 12, 54	3.4 mgm.	Dec. 2, 54	Zero.
Androsterone	Nov. 12, 54	0.6 mgm.	Dec. 9, 54	0.6 mgm.
Corticoids	Oct. 31, 54	0.4 mgm.	Dec. 1, 54	0.59 mgm.
	Nov. 11, 54	0.52 mgm.		

(1) Normal ranges for adult women: F.S.H. test, 6 to 48 M. U. per 24 Hrs.; 5 to 30 R. U. per 24 Hrs. — (2) Normal value for adult women during luteal phase: 4 to 8 mgm. per 24 Hrs. — (3) The Zimmermann color reaction was more brownish than usual (for details see section II). — (4) This reading is too low to be significant.

Table 2. *Neutral Ketosteroid Fractions Obtained by Three Different Hydrolytic Procedures in 24-Hour Urine Specimens Before and After Removal of Ovarian Tumor.*

Procedure of hydrolysis	Ketosteroids Pre-op. mgm. *)	Ketosteroids Post-op. mgm. *)
I Incubation with beef liver β-glucuronidase at pH 5 for 4 days . . .	2.5	2.4
II Following procedure I, urine adjusted to pH 1 and reextracted	1.2	0.9
III Following procedure II, urine subjected to strong acid hydrolysis and reextracted	3.9	0.05
Total amount of ketosteroids.	7.6	3.35

* The amounts were meas ured by the Zimmermann reaction using dehydroisoandrosterone acetate as standard.

were detected by that method. Thus, total post-operative ketosteroid excretion per day dropped to half its pre-operative value, due to the disappearance of the fraction hydrolyzed by procedure III but not procedures I and II.

What constituted the third fraction could not be determined because all three fractions had to be pooled for further analyses. These consisted in chromatographic separation and identification of androsterone and another steroid to be described presently. Androsterone was found in the urine in amounts unchanged by the removal of the ovarian tumor (0.6 mgm. per day). In the pre-operative specimen, the unknown steroid was chromatographically eluted prior to the androsterone peak. After several recrystallizations, a crystalline material melting at 146.5°C was obtained in the amount of 3.4 mgm. in 24 hours. This compound was tentatively identified as pregnane — 3(α)-ol-20-one. It was absent in the postoperative urine. Whether that compound was identical with ketosteroid fraction III described above it is impossible to decide by available evidence. Certain experiments make it highly suggestive that it was.

III. Discussion of Case Report.

Clinically, pathologically and biochemically, our 6 year-old patient presented evidence of isosexual precocious puberty, growth of an organoid luteoma in the right ovary and urinary excretion of estrogens and of progesterone derivatives, i. e., pregnanediol and pregnanolone. Clinical estrogenic effects were: rounding out of figure, gain in weight, maturation of breasts and nipples, enlargement of labia minora, vaginal changes and, probably, increased skeletal maturation (Talbot and Sobel[8]). Clinical progesterone effects were: proliferative and cellular changes of the vaginal mucosa characteristic of the luteal phase of the mature menstrual cycle, and a spectacular decidualization of the endometrium. Both phenomena had arisen without development of a monthly cycle in morning temperatures or of any signs of pregnancy whatsoever. The urinary excretion levels of both, estrogens and pregnanediol, corresponded to those found normally in mature women during the luteal phase of the menstrual cycle. It should be noted that acne of puberty was not (yet ?) found in our patient. Clinical observations made in hypoovarianism and animal experiments (Rothman et al.[9]) have suggested that, in the female sex, progesterone is responsible for the maturation of sebaceous glands.

The rapid drop in urinary sex steroid excretion following the removal of the ovarian luteoma strongly suggests that the neoplasm was the source of their production in the present patient.

The preoperative increase in urinary ketosteroid excretion was, in part, due to the presence of a pregnanolone-like compound which was

virtually absent in postoperative specimens. The remainder of pre- and postoperative urinary ketosteroids, amounting to about 3.2 mgm. in 24 hours, would still appear too high for a girl of 6 (normal, about 1 to 2 mgm. per day, Talbot and Sobel[8] Kenigsberg et al.[10]). The same would seem to be true of androsterone levels of 0.6 mgm. (normal, 20 percent of total 17-Ketosteroids). Such increase in androgenic hormone production to the normal pre-adolescent level was hardly brought about by the activity of the patient's ovarian luteoma, although such luteomas have been reported in adult patients (Engel et al.[11], Shippel[12]). It would rather appear to have been due to an indirect stimulation of the adrenal cortex by an estrogenic impulse to pituitary ACTH production. Such a preadolescent elevation of androgen levels would be held responsible for the accelerated growth in height, skeletal overmaturation and sex hair development observed in our patient as well as in many literature cases (Talbot and Sobel[8]). In the present girl, urinary 17-Ketosteroids seemed to have a tendency gradually to drop during the post-operative period (Table 1).

IV. Discussion of Literature.

An extensive bibliography of the various types of ovarian tumors giving rise to sexual precocity below age 12 is appended to this paper. There were forty instances of granulosa cell tumors, the balance of other types being twenty-four. Prior to R. Mayer's fundamental work[20] large numbers of unidentifiable ovarian tumors, often called „sarcoma", were found to be associated with precocious puberty. The credit of having first successfully removed such tumors with postoperative regression of sexual characters belongs to Schwartz[13] and Lucas[14], some seventy years ago.

While minor degrees of luteinization appear to be quite common in granulosa cell tumors, a few so-called „*luteomas*" show higher degrees of it, at times closely resembling corpora lutea. Hare[39] reported a yellowish-pink ovarian tumor in a 7½ year-old girl which „simulated a large solid corpus luteum of pregnancy"; no hormone assays were done. The 6 year 2 months-old patient of Stabler and Thomson[42] had a large, solid, bright orange-yellow, slightly cystic granulosa cell tumor which contained 41 per cent lipoid substance by dry weight. Its tissue contained estrogens. Pre-operative blood and urine estrogen levels were high and dropped to zero after the removal of the tumor. No „progestin" tests were made. Uterine curettings showed an endometrium „at least as thick as that of a sexually mature adult"; its glands were wide and prominent. Lull[44] described a granulosa cell tumor in a 9 month-old infant which showed transformation from follicular to corpus luteum-like and fibrotic structures. Preoperative serum and urinary estrogens were elevated and

disappeared after ovariectomy. „A luteoma of the adenomatous type" was found in the ovary of HENDERSON's[46] 7 year-old patient; no hormone assays were reported in this case.

Among the autonomous follicular cysts of the ovary, causing sexual precocity as evidenced by postoperative regression of signs, that of FISCHER's[54] seems particularly interesting. His patient was 4½ years old. The ovarian mass consisted of multiple follicular cysts the largest of which measured 1.5 cm. in diameter and had a wall of bright yellow color. Histologically, there was some luteinization of the cyst's theca interna, and all stages of ovarian follicles were seen, from primordial to mature and atretic. No corpus luteum was described. Biochemically, 31 mgm. of pregnanediol glucuronate were found in the 24-hour urine preoperatively, which was said to correspond to normal early pregnancy. That amount of bound pregnanediol complex is approximately equal to 13.5 mgm. free pregnanediol as determined by the method here used. Such excess of urinary pregnanediol as determined by the method here used. Such excess of urinary pregnanediol, in the absence of a corpus luteum (of pregnancy), does not appear compatible with the author's assumption of an „idiopathic" type of precocious puberty. It would rather suggest a hormonal focus in the ovarian cyst. During a 5-month postoperative period there was no further vaginal bleeding and a „not very marked" regression of secondary sexual characteristics was observed.

The only other case of ovarian tumor, termed a luteoma, with an excretion of small amounts of pregnanediol in the urine (0.4 mgm. per liter) was that reported by ENGEL et al. in a 21 year-old woman[11]. However, hers was the exceptional instance of a masculinizing ovarian luteoma with a urinary androsterone level of 16 mgm. per liter (cf. SHIPPEL[12]).

In none of the four juvenile cases of ovarian *thecoma* reported in the literature has pregnanediol been assayed in the urine or progesterone effects been demonstrated in the tissues. However, in the post-menopausal age group some cases are on record (LIMBURG[59]) in which the thecoma had been associated with enormous proliferative and hyperplastic changes of the endometrium and its glands such as were observed, and shown to be progesterone effects, in our own juvenile patient. In 2 of the four juvenile thecomas on record, high estrogen contents of tumor tissue and preoperative urine specimens, with drop after removal of the tumor, were demonstrated (PLATE[58], GORDON and MARVIN[61]). LIMBURG[59] called his operative specimen „a combination of thecal and granulosal cell types" and refuted NOVAK's[1] unitarian embryological theory of the two cell types and the two neoplasms derived therefrom. No significant estrogen or pregnanediol assays were undertaken in the juvenile teratoma cases reported in the literature.

V. Summary.

An almost unique example of precocious sexual maturation in a 6 year-old girl has been reported in whom a right-sided ovarian luteoma of a peculiarly organoid structure was successfully removed. Preoperatively, vaginal smears reflected the luteal phase of the menstrual cycle, the endometrium was decidualized to a spectacular degree and both urinary estrogen and pregnanediol determinations indicated levels otherwise observed in normal adults only (5 R. U. and 4.5 mgm. per day, respectively). Special hormone analyses resulted in the demonstration of moderately elevated 17-ketosteroid and androsterone levels and the isolation of a pregnanelone-like compound. Postoperatively, in a week to 10 days, urinary sex steroids had dropped to the age-norm and clinical signs of regression of precocity were observed during the first few months. A comprehensive bibliography of all types of ovarian tumors known to produce sexual precocity under 12 years of age is appended.

Grateful acknowledgement is expressed of the contributions to these studies made, especially, by Dr. Eleanor M. Humphreys of the Department of Pathology, also, by Drs. M. E. Davis, E. L. Potter, C. P. McCartney and G. L. Wied of the Department of Obstetrics and Gynecology, Dr. D. E. Clark of the Department of Surgery and Dr. R. L. Landau of the Department of Medicine, all members of the School of Medicine, University of Chicago. The F. S. H. and estrogen assays were carried out by the Research Endocrine Laboratories of the Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan.

Bibliography.

General.

[1] Novak, E.: Gynecologic and Obstetric Pathology. Philadelphia: W. B. Saunders, 3rd ed. 1953. — [2] Klinefelter, H. F., F. Albright and G. C. Griswold: J. Clin. Endocrinol. **3,** 529 (1943). — [3] Gallagher, T. F., F. C. Koch and R. I. Dorfman: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **33,** 440 (1935). — [4] Summerville, I. F., G. F. Marrian and R. J. Kellar: Lancet **1948 II,** 89. [5] Corcoran, A. C., and J. H. Page: J. Labor. a. Clin. Med. **33,** 1326 (1948). — [6] Holtorff, A. F., and F. C. Koch: J. of Biol. Chem. **135,** 377 (1940). — [7] Davis, M. A., E. J. Plotz and B. Hryse: To be published, 1955. — [8] Talbot, N. B., and E. H. Sobel: Adv. Pediatr. **2,** 238 (1947). — [9] Rothman, S., et al.: J. Invest. Dermat. **20,** 207 (1953); **22,** 25 (1954). — [10] Kenigsberg, S., S. Pearson and T. H. McGavack: J. Clin. Endocrin. **9,** 426 (1949). — [11] Engel, L. L., R. I. Dorfman and A. R. Abarbanel: J. Clin. Endocrin. Metabolism **13,** 903 (1953). — [12] Shippel, S.: J. Obstetr. **57,** 557 (1950). — [13] Schwartz: Arch. Gynäk. **13,** 475 (1878). — [14] Lucas, R. C.: Med. Press and Circular, London, n.s. **45,** 459 (1888).

Ovarian Granulosa Cell Tumors.

[15] Blau, A.: Arch. Gynäk. **128,** 506 (1926). — [16] Hunt, V. C., and H. E. Simon: Ann. Surg. **87,** 84 (1928). — [17] Southam, A. H. Brit. Med. J. (1), 661 (1928). — [18] Eastlake, C., and E. Novak: Colorado Medicine **28,** 404 (1931). — Amer. J. Obstetr. **26,** 505 (1933) (Case 1). — [19] Habbe, K., and P. Rummeld: Z. Gynäk. **55,** 292; 1088 (1931). — [20] Meyer, R.: Arch. Gynäk. **145,** 2 (1931). — Amer. J. Obstetr. **22,** 697 (1931). — [21] Pahl, J.: Arch. Gynäk. **147,** 736 (1931). — [22] Wiel, H. I.,

and E. Novak: Bull. Johns Hopkins Hosp. **16,** 102 (1905). — Amer. J. Obstetr. **26,** 505 (1933 (Case 2). — [23] Novak, E.: Amer. J. Obstetr. **26,** 505 (1933) (Case 3). — [24] Bland, P. B., and L. Goldstein: Amer. J. Obstetr. **28,** 596 (1934) — Surg. etc. **61,** 250 (1935). — [25] Klaften, E.: Zbl. Gynäk. **58,** 204 (1934). — Arch. Gynäk. **155,** 342 (1934) (2 Cases). — [26] Kleine, H. O.: Arch. Gynäk. **155,** 168 (1934). — [27] Novak, E., and J. N. Brawner: Trans. amer. gynec. Soc. **59,** 228 (1934). — [28] Best, B. D.: Canad. Med. Assoc. J. **33,** 658 (1935). — [29] Shepardson, H. C.: Radiology **26,** 685 (1936). — [30] Anderson, M. X., and E. A. Sheldon: Amer. J. Obstetr. **34,** 119 (1937). — [31] Gragert, O., and E. Wiesener: Zbl. Gynäk. **61,** 752 (1937). — [32] Hare, R. B.: Canad. Med. Assoc. J. **36,** 620 (1937). — [33] Harms, C.: Zbl. Gynäk. **61,** 17 (1937). — [34] Andrade, G. de, and M. de Carvalho: Dia Med. **10,** 769 (1938). — [35] Görög, M.: Gyógyászat (Ung.) **78,** 377 (1938). — [36] Holland, E., and T. McHugh: S. afr. med. J. **12,** 888 (1938). — [37] Mannheimer, E., and H. O. Mossberg: J. Pediatr. (Am.) **12,** 350 (1938). — Acta paediatr. (Stockh.) **40,** 261 (1951). — [38] Parks, J.: Amer. J. Obstetr. **36,** 674 (1938). — [39] Sein, Min: Guy's Hosp. Rep. (Lond.) **88,** 299 (1938). — [40] Cadiz, R., and C. Saavedra: Ann. brasil. Gynec. 8, 395 (1939). — Bol. Soc. chil. Obstetr. **4,** 349 (1939). — [41] Gross, R. E.: Amer. J. Dis. Childr. **59,** 579 (1940) Case 1; The Surgery of Infancy and Childhood, Philadel. 1953, Case 5 (2 Cases!). — [42] Stabler, F., and J. G. Thomson: J. Obstetr. **47,** 199 (1940). — [43] Fuller, C. J., and R. W. Smith: J. Obstetr. Gynec. **48,** 513 (1941). — [44] Lull, C. B.: Amer. J. Obstetr. **41,** 445 (1941) (Case 1). — [45] Wynne, H. M. N.: Ib. 453 (discussion). — [46] Henderson, D. N.: Amer. J. Obstetr. **43,** 194 (1942). — [47] Holmes, W. R., and A. E. Hauck: J. Med. Assoc. Georgia **31,** 223 (1942). — [48] Duperrat, Guny et Auclair: Bull. Assoc. franc. Etude Canc. **33,** 152 (1946). — [49] Costrin, M. E., and L. J. Kennedy: Amer. J. Dis. Childr. **76,** 127 (1948). — [50] Ritscher, G., and H. Kleinschmidt: Dissertation Göttingen 1950. — Die Medizinische 1955 (Febr.). — [51] Jolly, H. R.: Arch. Dis. Childh. **25,** 207 (1950) — Proc. Roy. Soc. Med. **1950,** 459. — [52] Gundel, K. et al. Pediatr. **42,** 748 (1953).

Autonomous Ovarian Follicular Cysts.

[53] Mengert, W. F.: Amer. J. Obstetr. **37,** 485 (1939). — [54] Fisher, H. S.: Amer. J. Obstetr. **39,** 525 (1940). — [55] Lull, C. B.: Amer. J. Obstetr. **41,** 445 (1941). — [56] Goldberg, M. B., et al.: J. Clin. Endocrin. **7,** 11 (1947) (Case 2). — [57] Kimmel, G. C.: J. Pediatr. (Am.) **30,** 686 (1947).

Theca Cell Tumors of Ovary.

[58] Plate, W. P.: Ndld. Tschr. Verlosk. **42,** 245 (1939). — [59] Limburg, H.: Z. Geburtsh. **128,** 186 (1947). — [60] Heinbecker, P.: J. Pediatr. (Am.) **33,** 632 (1948) (Case 2). — [61] Gordon, V. H., and H. N. Marvin: J. Pediatr. (Am.) **39,** 133 (1951).

Ovarian Teratomas.

[62] Fusino, S.: Dissertation Würzburg, 1893 (cf. Harris). — [63] Harris, R. H.: Surg. etc. **24,** 604 (1917); **41,** 191 (1925). — [64] Askanazy, M.: Z. Krebsforsch. **9,** 393 (1910). — [65] Keatinge, G. F.: J. Obstetr. **33,** 653 (1926) (Case 1). — [66] Frank, R. T.: Amer. J. Dis. Childr. **43,** 942 (1932) (Case 1). — [67] Wakely, C. P. G.: Surg. etc. **56,** 692 (1933). — [68] Dreyfus, J. R.: Arch. Méd. Enf. **39,** 721 (1936) (Case 1). — [69] Kleinschmidt, H.: Die Medizinische, 1955 (Febr.).

Ovarian Chorionepitheliomas.

[70] Fasold, H.: Z. Kinderheilk. **51,** 519, 527 (1931). — [71] Bettinger, H.: Zbl. Gynäk. **56,** 1451 (1932). — [72] Siegmund, H.: Arch. Gynäk. **149,** 498 (1932). —

[73] Tscherne, E., and W. P. Schäffer: Zbl. Gynäk. **63**, 2417 (1939). — [74] Read, C. D.: Proc. Roy. Soc. Med. **21**, 67 (1928). — [75] Sturley, R. F.: Minnesota Med. **25**, 629 (1942). — [76] Sobra, M.: Gynaecologia (Basel) **122**, 53 (1946).

Ovarian Dysgerminoma.

[77] Hain, A. M.: J. Clin. Endocrin. **9**, 1349 (1949).

Dr. H. P. G. Seckel, Chicago 37,
Bobs Roberts Memorial Hospital for Children.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 76, S. 609—625 (1955).

Aus dem Kinderkrankenhaus Cecilienstift Hannover
(Chefarzt: Prof. Dr. Kurt Nitsch).

Motilitätsstörungen des Digestionstraktes bei Säuglingen und Kindern*.

Von

Kurt Nitsch.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Februar 1955.)

Unter den vielfältigen Ursachen des Erbrechens beim Säugling fallen Kinder ins Auge, deren Erbrechen schwer bekämpfbar ist und die therapeutisch oft große Schwierigkeiten machen. 1934 hatten Aimé u. Legong röntgenologische Auffälligkeiten am Oesophagus bei solchen Kindern gefunden; da sie jedoch ähnliche Beobachtungen auch bei nicht erbrechenden Säuglingen gemacht hatten, konnten sie sich nicht entschließen, daraus Folgerungen im Sinne eines besonderen Krankheitsbildes zu ziehen. 1937 hat Catel das Bild der hypertonisch-atonischen Dysphagie als Sonderform des habituellen Spuckens herausgestellt und 1953 habe ich selbst diese Catelsche Arbeit und seine Erklärungen der Röntgenphänomene für ähnliche Beobachtungen herangezogen. Es handelt sich um Innervationsstörungen der Speiseröhre, die sich als rascher Wechsel zwischen hypertonischen und atonischen Phasen beim Kontrastdurchtritt durch die Speiseröhre kundtun. Zweifellos legen atonische Erschlaffungszustände den Grund zu den Erscheinungen und die mehr oder weniger heftigen hypertonischen Wellen unterbrechen die Atonie nur kurz. Charakteristisch ist m. E. das fast fortwährende Klaffen der Kardia und das häufige, ja manchmal fast ununterbrochene Regurtieren. Der Kontrastbrei ist trotz vertikaler Haltung noch nach langer Zeit in der Speiseröhre zu finden, obwohl jedes organische Passagehindernis fehlt. Oft weisen noch Breibeschläge an der Wand der Speiseröhre nach 2 und mehr Stunden auf das zeitweilige oder dauernde Regurtieren hin (Abb. 1). Oesophagitis und blutiges Erbrechen resultieren nicht selten aus dieser Dauerreizung des Oesophagus.

Ohne Kenntnis der Catelschen Arbeit oder meiner eigenen haben ausländische Arbeiten auf ähnliche Befunde des öfteren hingewiesen, aber die Atonie ganz in den Vordergrund ihrer Erklärung gestellt, so Meda

* Herrn Professor Dr. H. Kleinschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet.

u. ZANINI, die vier Kinder mit funktioneller Oesophagusdilatation beschrieben, bei denen eine Oesophagitis durch Reflux von Magensaft entstanden war. DEMOULIN u. BONHOMME sprachen von oesophago-kardialer Erschlaffung und vermuten, das das übliche habituelle Erbrechen die leichte Form dieses Krankheitsbildes darstelle. Ganz sicher kann gesagt werden, daß die sogenannte kardiotonische Oesophagusdilatation oder der Kardiospasmus mit der hypertonisch-atonischen Dysphagie nichts zu tun haben, denn im Gegensatz zu diesen Bildern ist die Kardia eher erweitert als verengt. Auch die Hiatus-Hernie hat nichts mit dieser Form des Erbrechens zu tun, da ihre Röntgensymptome ebenfalls andere sind: wir finden bei der hypertonisch-atonischen Dysphagie keine Verkürzung des Oesophagus mit Hochziehung des Magens, keine Magenschleimhautzeichnung im Zwerchfellgebiet und vor allem bei Kopftieflagerung mit und ohne manueller Druckerhöhung im Bauchraum fehlt die charakteristische Auffüllung des Magenanteils oberhalb des Zwerchfells. Bei guter Kenntnis des Brachy-Oesophagus und der Hiatus-Hernie ist die Verwechslung kaum möglich. Wir glauben aber, daß in der französischen Literatur, die den Brachy-Oesophagus in den letzten Jahren besonders herausgestellt hat, die Abgrenzung zwischen den von uns gemeinten funktionell-nervalen Störungen und den echten Verlagerungen in manchen Fällen nicht beachtet wurde. Andererseits wird z. B. in der Arbeit von PROUX u. HUMMEL sehr sorgfältig gegen andere Krankheitsbilder abgegrenzt. Es ist also zu betonen, daß eine klare Unterscheidung möglich und nötig ist

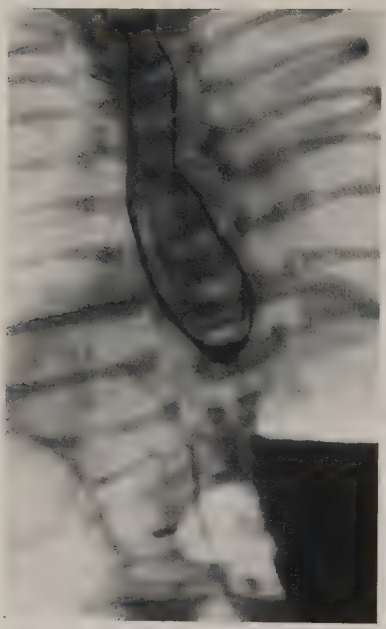


Abb. 1. Durch ständiges Regurtieren verursachte Breibeschläge im Oesophagus 2 Std p. c. bei hypertonisch-atonischer Dysphagie.

CATEL hat die Abgrenzung gegen die Rumination verlangt. Ich selbst glaube, daß die Rumination als ebenfalls rein funktionelle Störung nur abgrenzbar ist durch ihr charakteristisches klinisches Bild, daß aber die Röntgenerscheinungen ähnlich sein können.

URBAN wies bei dem Göttinger Kongreß der Nordwestdeutschen Gesellschaft für die Kinderheilkunde 1953 in der Diskussion auf die Abgrenzung gegen Pseudopylorospasmus infolge Nebenniereninsuffizienz hin

und gab mir damit Anlaß, die röntgenologischen Untersuchungen des Magendarmkanals bei Säuglingen mit Erbrechen und Obstipation weiterzuführen. Es ergibt sich nach meiner Erfahrung die Notwendigkeit, die hypertonisch-atonische Dysphagie *auch* im Rahmen anderer Krankheitsbilder zu betrachten, denn auch dabei sahen wir gelegentlich ähnliche oesophageale Veränderungen des Tonus.

Bei dem Pseudopylorospasmus, der unseres Erachtens, ohne näher auf die Ursachen einzugehen, nicht so ganz selten vorkommt und der von vielen Autoren als Folge einer Elektrolyt-Regulationsstörung aufgefaßt

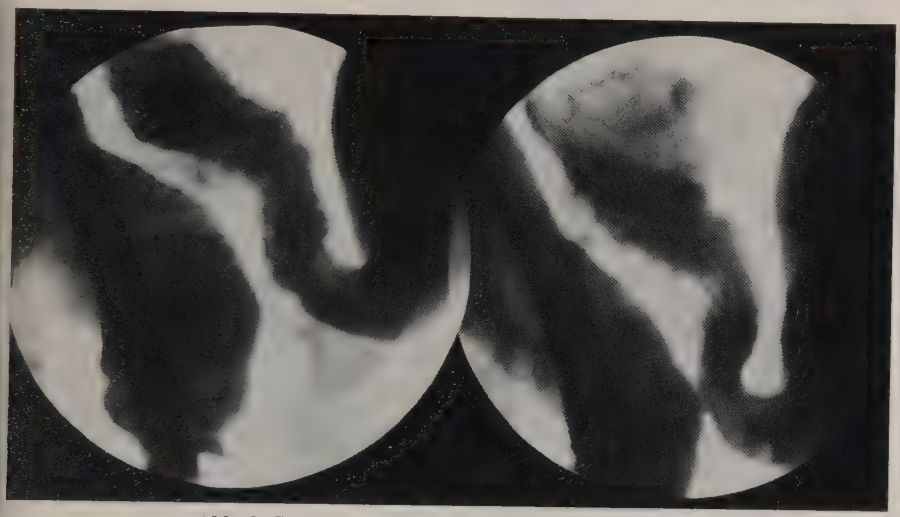


Abb. 2. Spasmen im Sigmoid bei Pseudopylorospasmus.

wird, kommt neben einer primären Störung im Sinne eines Dyscorticismus nach KÖTTGEN auch eine sekundäre Erschöpfung der Nebennierenrinde infolge Überbeanspruchung der Elektrolytregulation ursächlich in Frage, wie es auch als Folge der echten Pylorusstenose nach KÖTTGEN vorkommen kann. Wenn man bei solchen Kindern, bei denen durch Untersuchungen des Elektrolythaushaltes und bei nachträglicher Würdigung des Erfolges einer Therapie mit DOCA und Kochsalz vorsichtige Röntgenuntersuchungen anstellt, dann findet man in der Tat ähnliche Dystonien des Oesophagus, aber daneben auch Atonien des Magens wechselnd mit hypertonischen Phasen.

Ganz ähnliche wechselnde Motilität findet sich nun in solchen Fällen auch im Dünndarm und darüber hinaus im Dickdarm. *Abb. 2* zeigt Zielaufnahmen eines spastischen Abschnitts im Sigmoid bei solch einem Kinde, während sonst im übrigen Darmkanal Atonie vorherrschte. Die Spasmen waren wechselnd und während der Untersuchung nur zeitweilig in so starker Ausprägung nachweisbar. — In insgesamt 4 solchen Fällen

hatten wir Gelegenheit, anfängliche hochgradige Motilitätsstörungen später bei Überwindung des Zustandes verschwinden zu sehen. Einen eindeutigen therapeutischen Effekt übte neben der übrigen Therapie eine sympathicolytische Behandlung mittels DHE aus. Die begleitende Obstipation erwies sich als vorwiegend sympathicoton bedingt und auch das Erbrechen besserte sich, röntgenologisch nachweisbar mit Abklingen der Dystonie einhergehend.

Bei der gewöhnlichen hypertrophischen Pylorusstenose finden sich manchmal Besonderheiten im klinischen Verlauf, die auf die Bedeutung

Abb. 3. Sigmaspasmen bei Pylorospasmus.

der spastischen, also funktionellen Komponente hinweisen. Immer wieder sieht man Spontanschwankungen in der Häufigkeit des Erbrechens und in der Stärke der Magenretention. Wenn man diese Schwankungen röntgenologisch erfaßt, sieht man bei Steigerung der krankhaften Erscheinungen dysphagieartige Erscheinungen am Oesophagus und am Magen, letztere vorwiegend im Sinne der Atonie mit plötzlichem Aufschießen hypertonischer Wellen. Der Kontrasteinlauf zeigt dann ganz ähnliche Erscheinungen, wie oben beschrieben und es ließ sich zeigen, daß die Obstipation solcher Pylorospasmusfälle nicht allein auf der Leerstellung des Darmes beruht, sondern daß DHE auch hier zu schneller Beeinflussung der Stuhlentleerung führt. Die Obstipation beruht also zum Teil auf einem gesteigerten Sympathicotonus des Darmes, wobei dieser allein das röntgenologische Bild beherrschen kann, oft aber auch dystonische Erscheinungen mehr ins Auge fallen. *Abb. 3* zeigt bei einem Pylorospasmus-Kind die Zielaufnahmen eines spastisch verengten Sigma-Abschnittes mit einer gerade durchschnürenden spastischen Welle und deren

Abklingen Sekunden später. Daß diese Beobachtungen nicht auf reflektorischen Veränderungen infolge des „Leerlaufs" des Dickdarmes (durch mangelndes Angebot) beruhen, konnten wir wiederholt dadurch nachweisen, daß wir die Untersuchungen wiederholten, als längst wieder regelmäßige Stuhlentleerung bei normaler Darmfüllung erreicht war. Bei gesunden Säuglingen finden sich solche Zustände ebenfalls nicht. Derartige Beobachtungen haben wir in den letzten 2 Jahren insgesamt neunmal bei hypertrophischen Pylorusstenosen anstellen können.

Abb. 4. Primäre Atonie von Oesophagus, Magen und Dünndarm. (Pfeil weist auf Kaskadenform des Magens.)

Neben diesen *zusätzlichen* Funktionsstörungen bei Pylorospasmus und Pseudopylorospasmus, deren Bedeutung sicher von Fall zu Fall sehr wechselt, und die wir in ihrer Wertung noch weiter untersuchen wollen, stehen nun Einzelfälle *reiner* Funktionsstörung von oft solchem Schweregrad, daß wir näher auf sie eingehen wollen. Dabei ist zu betonen, daß von leichten Fällen habitueller Obstipation bis zu therapie-schwierigen idiopathischen Megacolon-Fällen und von geringfügigem Meteorismus bis zur schwersten primären Darmatonie nur graduelle Unterschiede zu bestehen scheinen. 2 Krankengeschichten mögen das belegen und den Krankheitswert schwerer Fälle dartun.

Krankengeschichte 1182/1954 –55. Kind Chr. D., geb. 28. 11. 54, viertes Kind, Geburtsgewicht 3500 g. Normale Hausgeburt, bislang voll gestillt. Am 30. 11. wird das Kind eingewiesen, weil es leicht cyanotisch schien und nicht trank.

Aufnahmegewicht: 2730 g (!). Stöhnende Atmung, leichter Neugeborenenikterus. Systolisches Geräusch über dem Herzen, das sich im späteren Verlauf als wahrscheinlich durch einen Ventrikel-Septumdefekt bedingt herausstellt. Die Cyanose dürfte auf einem vorübergehenden Rechts-Links-Shunt beruht haben.

In den ersten 3 Tagen machte das Kind keine großen Schwierigkeiten in der Klinik. Dann fing es an, gallig zu erbrechen und die Rö-Untersuchung des Magen-Darmkanals am siebenten Tage des Klinikaufenthaltes ergab eine starke hypertonisch-atonische Dysphagie mit teilweise erheblicher Erweiterung der Speiseröhre.

Es fand sich weiter ein Kaskadenmagen, in dem Erschlaffung und hypertonische Peristaltik stark wechselten. Nach einer Stunde ist die Hälfte des Kontrastes im Duodenum. Dieses ist so stark ausgeweitet, daß der Eindruck entsteht, es müsse ein Megalo-Duodenum oder eine Atresie vorliegen. Beides ließ sich durch weitere Beobachtung ausschließen. Abb. 4 zeigt eine Übersichtsaufnahme in dem Stadium des galligen Erbrechens: neben dem erweiterten unteren Oesophagusabschnitt und der Atonie des Magens (die Kaskade ist nicht gut sichtbar, da ihr distaler Abschnitt nur Luft enthält, der Pfeil weist auf ihn hin) tritt ein erweitertes Duodenum in Erscheinung und im mittleren Dünndarm hat sich der Kontrast in schlaff atonischen Schlingen gesammelt.

Nach 28 Tagen Klinikbehandlung war das Gewicht auf 1910 g abgesunken. Eklatant war das völlige Versagen der spasmolytischen Behandlung und aller weiteren Behandlungsversuche. Auch Serum-Infusionen, Lagerung, diätetische Maßnahmen usw. blieben erfolglos. Unter völligem Aufgeben jeder Therapie erholte sich das Kind überraschend und nach 8 Wochen hatte es bei einem Gewicht von fast 3000 g kein Erbrechen mehr. Die Röntgenerscheinungen am Oesophagus waren noch mäßig deutlich, am Magen und Duodenum fand sich ein normaler Befund.

Es handelte sich also um eine rein funktionelle Störung des Oesophagus, Magens und Dünndarms, die hoch bedrohlich ablief und das Gewicht des Kindes von 2730 g auf 1910 g reduzierte (das Geburtsgewicht 3500 g ist unglaubwürdig). Trotz (oder wegen ?) Absetzens aller Therapie erholte sich das Kind vollständig.

Krankengeschichte 1357/54— 55. Kind Monika K., geb. 7. 11. 54, kommt am 15. 1. 55 unter der Diagnose „Pylorospasmus" zur Aufnahme. Erstes Kind gesunder Eltern, Hausgeburt. Das Kind begann in der dritten Woche zu erbrechen, als es noch voll gestillt wurde. Es bestand dabei eine geringe Obstipation. Allmählich steigerte sich das Erbrechen, das im Strahl auftrat. Geburtsgewicht 3375 g, Aufnahmegewicht 3920 g. In der Klinik zunächst nur Spuckneigung, die sich aber zunehmend verstärkte und allmählich mischte sich stark Blut unter das Erbrochene. Die Stühle waren selten, bei der Magenspülung entleerte sich ein großer Magenrest, sichere Magenperistaltik wurde nie beobachtet.

Die Röntgenuntersuchung zeigte eine Erweiterung des unteren Oesophagusdrittels, der Magen ist stark atonisch und erweitert. Die Entleerung setzt sofort ein und erfolgt schnell genug. Die Dünndarmschlingen sind schlaff erweitert. Abb. 5 zeigt den großen, atonischen Magen 20 min p. c. Die unter und neben dem Magen liegenden Dünndarmschlingen sind stark ausgeweitet und erschlafft. Der Kontrastbrei wird stark und dauernd in die Speiseröhre regurtiert, auch bei senkrechter Körperhaltung. Nach Versagen der verschiedensten therapeutischen Maßnahmen, u. a. auch Spasmolytika, wird DHE injiziert. Darauf promptes Sistieren des blutigen Erbrechens und Behebung der Obstipation. Das Gewicht, das bis auf 3450 g gefallen war, steigt schnell an, der Rö-Befund normalisiert sich bis auf die Oesophagusveränderungen, die in leichter Form noch fortbestehen.

Diese 2 Beispiele für rein funktionelle Motilitätsstörungen am oberen Digestionstrakt ohne Beschränkung auf den Oesophagus sind als besonders instruktiv aus einer Reihe von insgesamt 14 ähnlichen, meist aber leichteren Fällen aus den letzten zwei Jahren ausgewählt. Es verdient

Erwähnung, daß in 4 Fällen Antibiotica aus anderem Grunde gegeben wurden, und nachdem Eigner kürzlich darauf hinwies, daß Antibiotica schwere Motilitätsstörungen auslösen könnten, verdient dieser Zusammenhang weitere Beobachtung. Wir verfügen über einen tödlich verlaufenden Fall einer schweren Pneumonie, die bereits, röntgenologisch

Abb. 5. Primäre (rein funktionelle) Magenatonie.

nicht mehr nachweisbar, geheilt schien, als noch unter antibiotischer Therapie eine primäre Darmatonie das Leben beendete.

Die vielfältigen Möglichkeiten für Motilitätsstörungen leichter Art am Dünndarm, besonders auch bei älteren Kindern, sollen hier nicht ausführlicher dargestellt werden. Es sei daran erinnert, daß wir mehrfach darauf hinwiesen, wie häufig solche Motilitätsstörungen bei „Nabelkoliken" zu finden seien. Es ist zuzugeben, daß die Hypermotilität des Dünndarms subjektiver Beurteilung unterliegt, und daß sie deshalb kein strenges Kriterium ist. Aber neben lebhaft sich bewegenden Darmabschnitten treffen wir nicht selten in solchen Fällen ausgesprochene Stasen, ähnlich wie die Abb. 4 sie wiedergibt, und vor allem sehen wir hochgradige Motilitätsveränderungen, wenn es uns gelingt, was selten möglich ist, die Kinder

während eines Schmerzanfalles zu untersuchen. Dann zeigen sich oft bizarre Bilder mit Steifungen; neben spastisch verengten Stellen liegen Schlingen mit völliger Atonie usw. Ein Symptom, auf das wir auf dem Essener Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde 1954 (NITSCH) besonders hinwiesen, erscheint wichtig, weil es leicht zu objektivieren ist: wir sehen bei sicherer, oft erheblicher Restfüllung des Magens eine schnelle Dünndarmpassage mit schon deutlicher Füllung des Colon ascendens, also das Bild, das seit langem von der Cöliakie bekannt ist und daß wir auch dabei als Ausdruck einer Motilitätsstörung deuten müssen. Keinesfalls aber ist die Motilitätsstörung etwa die einzige Erklärung für das Zustandekommen von „Nabelkoliken".

Besonders wichtig erschien uns bei Verdachtsfällen auf rein oder vorwiegend funktionelle Störungen der Motilität die sorgfältige röntgenologische Untersuchung des Dickdarms. Auf die bei diesen Untersuchungen nötige Beachtung der Technik, vor allem der Vermeidung von Überdruck beim Einlaufenlassen des Kontrastes, soll hier nicht näher eingegangen werden, da sie allgemein bekannt sein dürfte. Eine Überbewertung flüchtiger Verengungen oder Erweiterungen ist nicht erlaubt. Nur bei Konstanz und Eindeutigkeit von Befunden kann eine Bewertung erfolgen.

Über die gewöhnliche habituelle Obstipation ist zu sagen, daß nach unseren Beobachtungen fast ausnahmslos röntgenologische Anomalien in der Motilität aufzudecken sind, die die schon bekannte Auffassung unterstützen, daß in der Regel sowohl Atonien als auch Hypertonien gleichzeitig oder nacheinander vorkommen. Interessant und wichtig ist in diesem Falle der Erfolg der Bindegewebsmassage in der Verfolgung des röntgenologischen Befundes. Die Bindegewebsmassage ist *auch allein* in der Lage, solche Motilitätsstörungen bei Obstipation zu überwinden. Der Wert sympaticolytischer Mittel wie Hydergin und DHE bei der habituellen Obstipation hat uns immer wieder überzeugt.

Mehrere Fälle von idiopathischem Megacolon und primären Darmatonien haben unser Interesse erregt, also Fälle, wo ganz sicher die verengte Stelle vermißt wurde. Da die Aufgliederung der Erweiterungen und Atonien von Colon und Sigma noch immer Gegenstand der kritischen Erörterungen sind, sei darauf eingegangen. Auffälligerweise sind primäre Atonien auf rein nervaler Basis bisher nur am Dünndarm genügend gewürdigt worden.

THÉLIN und JANSA unterscheiden 3 wesentliche Formen der Darmatonie:

Erstens sekundäre Formen infolge Mißbildungen, Toxikosen und ähnlichem. Zweitens die Agenesie des Plexus myentericus nach ZUELZER u. WILSON. Drittens die primäre Darmatonie, die 1930 erstmalig von AUBERTIN u. Mitarbeitern beschrieben wurde. Auf diese letztere Form

werden wir noch einzugehen haben. Ähnliche akute oder akut rezidivierende Zustände am Dickdarm sind unseres Wissens nicht entsprechend gewürdigt worden. Clausen unterscheidet in heute fast allgemein anerkannter Weise bei den Erweiterungen des Dickdarms zwischen den sekundären Erweiterungen oberhalb echter Stenosen, dem echten Hirschsprung, als Ausdruck einer vegetativen Fehlanlage und der idiopathischen Form des Megacolon, dessen Ätiologie er offen läßt, und das nach Gelbke nie im Säuglingsalter auftreten soll. Garrard u. Richmond bezeichnen neben dem „aganglionären" und dem „anatomischen" Megacolon eine dritte Form als psychogene und sehen sie ebenfalls erst im zweiten Jahr oder später auftreten. Nach ihrer Auffassung würde also das idiopathische Megacolon aus psychogenen Ursachen heraus zu erklären sein, eine Auffassung, die sicher nur für einen Teil der Fälle zutreffen kann. Auch Althoff u. Oestern betrachten das idiopathische Megacolon ätiologisch als ungeklärt. Pässler berichtete bei Fällen, bei denen kein enges Segment gefunden wurde und die wir heute mit Bodian als idiopathisches Megacolon bezeichnen würden, über die Kombination mit Megacystis. Er berichtet bereits über die Beeinflussungsmöglichkeit durch Eingriffe am vegetativen Nervensystem. — Bodian, Carter u. Ward schuldigen die chronische Obstipation als alleinige Ursache für das idiopathische Megacolon an und betonen, daß es meist erst jenseits des Säuglingsalters auftrete. Dabei bliebe dann noch zu entscheiden, ob gemäß Garrard u. Richmond der psychogenen Entstehung der Verstopfung eine große Bedeutung oder gar die alleinige Bedeutung zukäme. Interessant ist eine Angabe von de Paula u. de Paula, die durch pneumatische Dilatation und gleichzeitige starke Sphincterdehnung in Narkose das idiopathische Megacolon günstig beeinflussen konnten. Rehbein empfiehlt ebenfalls die Sphincterdehnung, die nach seiner Auffassung deshalb zum Erfolg führen könne, weil ein fehlerhaftes Funktionszusammenspiel zwischen Sphincter und Darmmotilität die Ursache der Verstopfung sei. Auch Pinxter u. Mitarbeiter sehen in „falschen Entleerungsgewohnheiten" die Hauptursachen des idiopathischen Megacolon.

Primäre Motilitätsstörungen am Dickdarm werden also nach der Literatur durchweg in das idiopathische Megacolon eingereiht und nach unserer Auffassung klafft eine Lücke zwischen den Angaben von Thélin u. Jansa sowie Aubertin und der Betrachtungsweise des idiopathischen Megacolon. Thélin u. Jansa stellen die primäre Darmatonie, mit der sie vorwiegend Atonien des Dünndarms meinen, als selbständiges und oft bedrohliches Krankheitsbild heraus. Wir sind überzeugt, daß unsere oben beschriebenen 2 Fälle hierhin gehören und daß leichtere Formen entsprechend unseren anderen Beobachtungen nicht selten sind. Diese Form der primären Darmatonie als akutes Krankheitsbild ist wahrscheinlich im Zusammenhang mit der hypertonisch-atonischen Dysphagie und

allen leichteren Formen des habituellen Erbrechens als ätio-pathogenetische Einheit aufzufassen: als Motilitätsstörung des oberen Digestionstraktes auf nervaler Basis. — Zu betonen ist, daß ganz ähnliche Störungen auch sekundär ausgelöst sein können durch organische Krankheiten, Fehlbildungen und anderes mehr. Wir haben uns nun bemüht, zunächst bei allen Motilitätsstörungen des oberen Digestionstraktes auch die Dickdarmfunktionen zu untersuchen, worauf bereits eingegangen wurde. Mehrere Beobachtungen gaben uns nun die Veranlassung, primäre Funktionsstörungen des Dickdarms weiter zu verfolgen und darauf sei jetzt näher eingegangen.

Bei schwereren Allgemeinerkrankungen des Säuglings wie Intoxikationen, Pneumonien und Meningitiden kennen wir das Bild des akuten Blähbauches, das sich bis zum paralytischen Ileus zu steigern vermag. Wir beherrschen solche akuten *begleitenden* Störungen mittels heißer Wickel, Darmrohr, Prostigmin und ähnlichem mehr. Wenn die Grundkrankheit überwunden wird, verlieren sich diese Zustände. Untersuchen wir dabei mit Röntgenstrahlen während des akuten Stadiums, dann sehen wir ähnliche Bilder, wie sie in Abb. 2 gezeigt wurden, im gesamten Digestionstrakt, besonders deutlich auch im Sigmagebiet. Nun verfügen wir über 3 Beobachtungen, wo eine auslösende Grundkrankheit vermißt wurde, und in denen sich aus früher Säuglingszeit schwere funktionelle Störungen der Dickdarmmotilität über längere Zeit verfolgen ließen.

Das erste Kind befindet sich noch im Säuglingsalter, während die 2 anderen bis zur Entwicklung des Vollbildes einen idiopathischen Megacolon weiter verfolgt werden konnten.

Kind Ulrich F. Krankengeschichte 1175/54—55, kommt im Alter von einem Tag zur Aufnahme. — Zweites Kind gesunder Eltern. Geburt unauffällig. Das Kind war rosig und schrie sofort. Am Abend des ersten Tages begann es zu stöhnen, am nächsten Morgen war der Leib aufgetrieben. Meconium ging nicht ab, das Kind erbrach. Eine Darmspülung führte zu reichlicher Meconiumentleerung und unter gelegentlichem Einlegen eines Darmrohres normalisierte sich der Zustand schnell. Eine Röntgenuntersuchung fand damals nicht statt. Mit fast 4 Monaten erfolgte erneute Einweisung, weil erneut akute Stuhlverhaltung aufgetreten war. Der Leib war stark gebläht, Erbrechen war bis zur Aufnahme nicht aufgetreten. In der Zwischenzeit war die Stuhlentleerung unauffällig, nur gelegentlich wurde ein Glycerinzäpfchen verabreicht, Spülungen oder Einläufe waren nie nötig. Röntgenologisch fand sich jetzt das Bild eines idiopathischen Megacolon, aber auf einmalige Spülung und Gabe von Prostigmin und Darmrohr normalisierte sich der klinische Befund erneut. Das Kind erhielt noch einige Tage täglich $^1/_3$ Laxans-Thomae-Zäpfchen und hatte dabei 2—3 Stühle täglich, die nach Weglassen des Medikamentes bei 8tägiger Nachbeobachtung nicht seltener wurden. Besonders wichtig ist, daß bei der Entlassung nach 3wöchiger Klinikbehandlung nicht nur klinisch, sondern auch röntgenologisch ein absolut unauffälliger Befund zu erheben war. 10 Wochen danach wurde das Kind ein drittes Mal aufgenommen, weil seit 7 Tagen wieder ein aufgetriebener Leib bestand und Stuhl nicht entleert wurde, auch nicht auf Laxans-Thomae-Zäpfchen. Auch jetzt gelang es wieder ohne Schwierigkeiten, den akuten Zustand mit ähnlichem Vorgehen zu überwinden und unter Malzsuppe, später Säure-Milch und Breien entleert das

Kind 1—4 Stühle täglich. Als es in der Klinik Varicellen bekam, stellte sich im Fieber der alte Zustand des aufgetriebenen Leibs wieder ein, der sich auch diesmal im klinischen Bilde in nichts von dem sekundären Meteorismus schwerkranker Kinder unterscheiden ließ, obwohl überhaupt nur in diesem Falle in Gestalt der gar nicht einmal schweren Varicellen eine auslösende Ursache erfaßt werden konnte. Erneute Therapie (s. o.) für einen Tag genügte wieder zur vorerst dauerhaften Überwindung der Störung und zur Herstellung eines im Augenblick wieder klinisch und röntgenologisch völlig normalen Bildes.

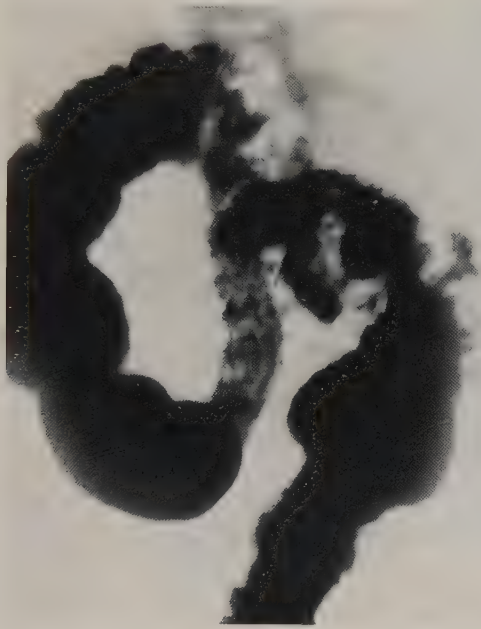


Abb. 6. Isolierte Spasmen im Sigmoid bei idiopathischem Megacolon in frühem Stadium.

Der Röntgenuntersuchung wurde bei diesem dritten Aufenthalt besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Im akuten Zustand fand sich wieder ein Bild, das vom idiopathischen Megacolon nicht abgrenzabr war, wenn auch auffällig war, daß *zeitweise* eine gewisse spastische Verengung am Übergang vom Rectum zum Sigma vorhanden war. Dieser Befund war aber außerordentlich wechselnd und Sekunden später war an derselben Stelle eine Erweiterung vorhanden. Es bestand also eine *Dystonie* aber keine Dauerverengung. Eine Kontrolle des Röntgenbefundes nach sicherer Überwindung des akuten Stadiums erbrachte nun dsa Fehlen jeglicher Erweiterung aber eine deutliche Zunahme der spastischen Komponente. *Abb. 6* zeigt eine Übersichtaufnahme, auf der eine enge Stelle am Übergang vom Sigma zum Colon descendens in etwa 5 cm Länge zu erkennen ist. Daß diese Enge nicht konstant bestand, zeigt die *Abb. 7*, wo gerade eine Welle von Weiterstellung am proximalen Ende der Enge mit 2 Zielaufnahmen erfaßt wurde.

Es entsteht die Frage, ob wir hier den frühen Beginn eines idiopathischen Megacolons verfolgt und erfaßt haben. Sollte das der Fall sein, und die beiden jetzt folgenden Beobachtungen sprechen in diesem Sinne,

dann wäre daraus zu folgern: nicht fehlerhafte Entleerungsgewohnheiten oder psychogene Ursachen führen zum idiopathischen Megacolon, sondern eine primäre vegetative Fehlsteuerung, die sich aber im Gegensatz zum echten Hirschsprung nicht auf ein umschriebenes Segment beschränkt, sondern den ganzen Dickdarm erfaßt und die mit akuten Schüben und Remissionen beginnt, bis sie allmählich zu der Erweiterung dauerhafter Art und dem Vollbilde des idiopathischen Megacolons führt.

Kind Reinhard W. Krankengeschichte 1162/54—55. Erstes Kind aus gesunder Familie. Die erste Klinikaufnahme erfolgte im Alter von 4 Tagen wegen einer akuten

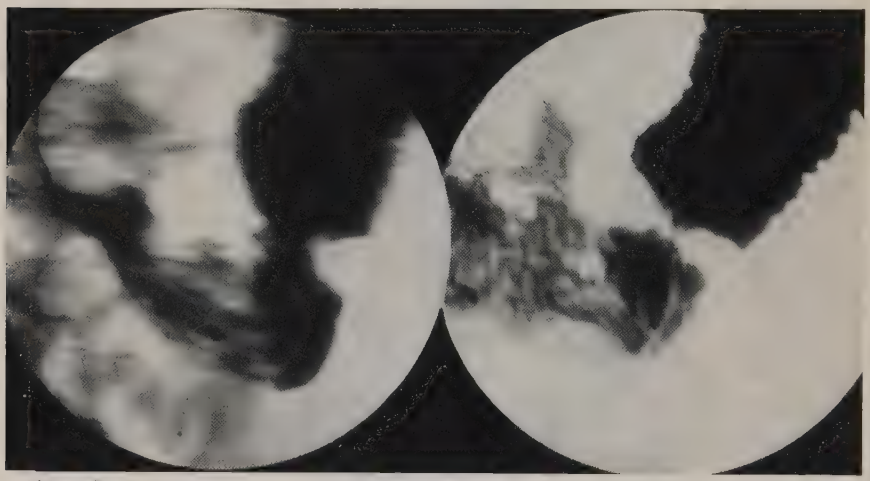


Abb. 7. Derselbe Fall wie Abb. 6. Zielaufnahmen, die die Lösung des Spasmus wiedergeben.

schweren Dyspepsie. In ihrer Reparationsphase bekam das Kind Anfälle von meteoristischen Zuständen, die auf Darmrohr und Wickel immer gleich abklangen. Die Zahl der Stühle war danach nicht vermindert (1—3 täglich), der Leib war dann auch nie mehr aufgetrieben. Eine Röntgenuntersuchung des Darmes fand bei dieser ersten Aufnahme nicht statt. Die zweite Klinikaufnahme erfolgte im Alter von 18 Monaten. Schon als Säugling war das Kind periodisch obstipiert, aber zwischendurch, einmal 3 Monate lang, bestanden völlig normale Stuhlentleerungen. Grund zu der erneuten Einweisung war ein hoch fieberhafter Racheninfekt, der zu dramatischer Steigerung der Obstipation geführt hatte: starke Auftreibung des Leibes, Erbrechen und schlechter, verfallener Allgemeinzustand.

Unter der Vermutung einer Invagination wurde das Kind am zweiten Kliniktage dem Chirurgen vorgestellt, der Probelaparotomie vorschlug. Dabei fand sich eine Erweiterung des Sigma ohne irgend ein Passagehindernis. Durch ein Darmrohr wurden enorme Mengen Stuhl entleert. Die Wundheilung erfolgte pp, aber Stuhl trat danach nur auf Einläufe ein. Auf gleichzeitige Gabe von Prostigmin und Hydergin wurden 4—5 Stühle täglich entleert, auf Hydergin alleine 1—3 pro Tag. Die Röntgenuntersuchung ergibt in diesem Stadium keinen sicher krankhaften Befund mehr, insbesondere fanden sich normale Bewegungsvorgänge bei der röntgenologischen Untersuchung. Engen oder Erweiterungen fanden sich nicht. Seit der Entlassung nach diesem Klinikaufenthalt am 10. 6. 1953 ging es dem Kinde unter täg-

licher Gabe von 3×5 Tr. Hydergin gut. Auch unter Abbau des Medikamentes blieb der Junge im Sommer 1954 beschwerdefrei und hatte täglich Stuhl. Dann trat im Herbst 1954, ohne daß Medikamente gegeben wurden, erneut eine Obstipation auf. Ein plötzlicher Blähungszustand nach Verabreichung eines Abführmittels, das Durchfall erzeugte, führte erneut zur Aufnahme. Der Aufnahmebefund am 28. 11. 1954 ergab keine Besonderheiten außer einem meteoristisch aufgetriebenen Leib.

Abb. 8. Spastisch-dystone Zustände bei idiopathischem Megacolon.

Das Rectum war, soweit auszutasten, leer. Durch Darmrohr und Bauchwickel wurde der Leib weich, aber es gelang in den folgenden 4 Wochen nicht, eine regelmäßige Stuhlentleerung zu erzielen. Diätetik, Bindegewebsmassage, Laxans-Zäpfchen, Prostigmin und Hydergin blieben ohne Effekt. Erst auf die Zugabe von Malzsuppenextrakt bei weiterer Bindegewebsmassage und Verabreichung des leicht abführenden Präparates Ulkur wurden die Stühle regelmäßig. Die Röntgenuntersuchung ergab jetzt wieder eine hochgradige Erweiterung im Sinne eines idiopathischen Megacolons und der Befund hat sich bis auf heute noch nicht geändert. Daß auch jetzt noch spastisch-dystone Zustände zu der überwiegenden Atonie hinzukommen, zeigt *Abb. 8*: am Übergang vom Rectum zum Sigma kommen 2 verengte, durch Pfeile gekennzeichnete Stellen zur Darstellung. Beide Verengungen waren völlig inkonstant und mit Sicherheit keine Passagehindernisse. Die Rectoskopie ergab einen völlig normalen Befund.

Es bleibt in diesem Falle nachzutragen, daß eine zweimalige Sphincterdehnung (s. o.) wahrscheinlich mehr zu der Verbesserung der Entleerung beitrug, als die andere Therapie.

Interessant gestaltete sich der weitere Verlauf der Klinik. Mitte Januar 1955 sollte der Junge in gutem Zustand entlassen werden. Er hatte noch einen mäßig aufgetriebenen Leib und sein Gewicht war wie seine Länge altersgemäß, organische Veränderungen fanden sich außer der Erweiterung des Dickdarms nicht. Unter Malzsuppenextrakt und Ulkurgabe kam es zu 1—3mal täglicher Stuhlentleerung. Am 18. 1. begann eine Fieberperiode, die von stinkenden dünnen Stühlen begleitet und für die sich keine andere Begründung finden ließ, als die einer enteralen Infektion. Im Stuhlausstrich und in der Kultur fanden sich Staphylokokken, während die Coli-Flora stark zurückgedrängt erschien. Die kulturelle Stuhluntersuchung wurde aber erst angestellt, als der Junge schon acht Tage lang mit Aureomycin behandelt worden war, weil der Fieberzustand bedrohlich erschien. Nach Absetzen des Aureomycin und statt dessen Gabe von Erycin folgte langsame Entfieberung und allmähliche Überwindung der Staphylokokken-Enteritis, die jetzt völlig überwunden ist. Über die Problematik solcher Staphylokokken-Enteritiden ist uns aus der amerikanischen Literatur hinreichend Kenntnis geworden.

Wie schwer die Motilitätsstörung des Dickdarms bei dem Kinde ist, illustriert die Tatsache, daß von einer Rö-Kontrastuntersuchung vom 22. 12. 1954 noch am 24. 1. 1955 kleine Reste zu finden waren. Wir kamen zu der Auffassung, daß stagnierende faulende Kotreste zu einer Colitis führten und daß die Aureomycin-Therapie zu einem Überwuchern resistenter Staphylokokken Anlaß gab, wobei nun die Staphylokokken von da an das Krankheitsbild formten.

Wenn wir den Fall überblicken, dann ist hier die allmähliche Entwicklung des idiopathischen Megacolon aus einer schon in den ersten Lebenstagen beobachteten Funktionsstörung mit anfangs immer nur zeitweiliger Erweiterung des Darmes verfolgt worden. Es besteht also eine starke Parallelität zu dem vorher beschriebenen Falle.

Der dritte hierher gehörige Fall verlief ganz ähnlich wie der zweite, weshalb eine kurze Darstellung genügt. Ein fünfjähriges Kind mit einem eindeutigen idiopathischen Megacolon hatte bereits im ersten Halbjahr 3 mal wegen Verdacht auf akuten Darmverschluß in der Klinik gelegen. Immer wieder wurde der akute Zustand mit üblicher Therapie vollständig überwunden und die Stuhlentleerung war dann über mehr oder weniger lange Zeit normal. Im zweiten Lebensjahr bildete sich dann das röntgenologisch klar erfaßbare Bild des idiopathischen Megacolon allmählich heraus. In diesem letzteren Falle war übrigens die Sphincterdehnung allein von erstaunlich guter Wirkung auf die weitere Entleerung des Darmes.

Zustandsbilder dieser Art sind sicher nicht häufig, aber da wir erst seit 1 Jahr auf solche Entwicklungen achten, legt die Beobachtung dieser 3 Fälle nahe, daß in anderen Fällen des idiopathischen Megacolon, das erst jenseits der Säuglingszeit in Erscheinung trat, ähnliche langsam sich anbahnende Entwicklungen vorgelegen haben können. Wahrscheinlich gibt es in leichteren Fällen Übergänge zu harmloser habitueller Obstipation. Auch bei dieser finden sich röntgenologisch in der Regel ja Motilitätsstörungen, auf die wir hier nicht näher eingehen wollen. Auch dabei steht die Veränderung der vegetativen Gesamtsteuerung im Sinne der Entwicklung einer Dysfunktion im Vordergrund. Mal zeigen sich mehr spastische, mal mehr atonische Bilder am Dickdarm, besonders zu be-

tonen ist, daß man nicht selten bei ein und demselben Kinde spastische und atonische Zustände nebeneinander beobachten kann, also eine gewisse Parallele zur atonisch-hypertonischen Dysphagie des Säuglings. Es erscheint nun nötig, neben den anderen Megacolon-Formen auch das Dolichocolon von solchen Funktionsstörungen abzugrenzen. Svejcar u. Schäfer betonen im Lehrbuch von Fanconi und Wallgren die Tatsache, daß bei Säuglingen und Kleinkindern das Sigmoid immer sehr lang erscheint, sie erkennen aber das Dolichocolon trotzdem als besonderes Krankheitsbild an. Auch Glanzmann, der von Dolichocolie spricht, mißt ihm Bedeutung bei. Ich selbst bin nicht in der Lage, das Vorkommen sicher pathologischer Verlängerungen der Sigmaschlinge zu bestreiten, habe aber bei Kontrollen darmgesunder Kinder ohne Obstipation gelegentlich recht lange und gewundene Sigmaformen gesehen, was übrigens auch vom Erwachsenen her bekannt ist und bin deshalb mehr geneigt, der Funktionsstörung die größere Bedeutung beizumessen. In den 3 oben beschriebenen Fällen lagen Länge und Verlauf des Sigma meines Erachtens absolut im Bereiche des Normalen.

Wenn wir die Physiologie der Bewegungsvorgänge und ihre nervöse Steuerung betrachten (und letztere gibt nach meiner Auffassung die wesentliche Erklärung von Fehlfunktionen), dann können wir mit Catel und Hess folgendes aussagen: Am Oesophagus führt Vagusreiz zur Kontraktion, Sympathicusreiz zur Erschlaffung. Die Kardia reagiert reflektorisch auf Bewegungen und Füllungszustand des Oesophagus, vielleicht auch auf die Säureverhältnisse im Magen (Cannon).

Der Magen erlahmt bei Sympathicusreiz und Vagusreiz erhöht Tonus und Peristaltik. Magnus stellte fest, daß der Magen bei Durchtrennung beider Vagi und Splanchnici einen ähnlichen Ruhezustand einnähme wie bei intakter nervöser Versorgung.

Am Dünndarm ist der Vagus nach Catel grundsätzlich als Förderer anzusehen und Sympathicusreiz führt in der Regel zur Hemmung der Automatie und zur Tonusabnahme. Am Dickdarm ist die Situation die gleiche, wobei die Sympathicusfunktion etwas sicherer noch als am Dünndarm im Sinne der Hemmung und Tonusherabsetzung in Erscheinung tritt.

Wenn wir Funktionsstörungen des vegetativen Systems am Darm behandeln wollen, dann gibt es 2 grundsätzlich verschiedene Wege: wir können den Reiz einer das vegetative Gleichgewicht beeinträchtigenden Unterfunktion medikamentös bewirken oder wir könenn einen gesteigerten Tonus medikamentös herabsetzen. Ein gesteigerter Parasympathicotonus kann also sowohl mit Atropin als auch mit Adrenalin-Präparaten angegangen werden und ein gesteigerter Sympathicotonus ist mit Mutterkorn-Präparaten oder Acethylcholin, Prostigmin u. ä. zu beseitigen. Wirkungsvoller ist nach meiner Erfahrung die Abschwächung pathologischer Tonussteigerungen, was nicht hindert, daß man gelegentlich

Abschwächung der einen und Reizung der anderen Seite miteinander verbindet. Zu beachten ist immer, daß dauerndes Überwiegen *einer* Seite durchaus nicht die häufigste Störungsform ist, sondern daß sehr oft überschießendes Hin- und Herpendeln beider Gegenpole zu bekämpfen ist. Wir haben gesehen, daß die dihydrierten Mutterkornalkaloide eine wirksame und unschädliche sympathicolytische Wirkung entfalten und da wir im gesteigerten Sympathicusreiz die wesentliche Ursache für die beschriebenen Funktionsstörungen sehen, werden wir sie als Grundlage der Therapie benutzen und nun je nach Lage des Einzelfalles weitere Maßnahmen, wie wir sie oben erwähnten, hinzufügen. Damit läßt sich in der Regel ein guter Effekt erzielen. Bei den mit Erbrechen einhergehenden Störungen hat sich uns inzwischen die zusätzliche Anwendung von Phenothiazinen bewährt. In Bezug auf die Dickdarm-Motilität haben wir bei diesen Präparaten keine sichere Wirkung beobachten können.

Für die Richtigkeit der Vorstellung, daß der Sympathicusreiz im Mittelpunkt der pharmakotherapeutischen Überlegungen zu stehen hat, spricht auch die immer wieder zu beobachtende schlechte Auswirkung sympathicomimetischer Mittel bei solchen Tonusstörungen des Digestionstraktes.

So sahen wir mehrfach, daß sich akute Blähungszustände im Abdomen unter Sympathicomimetica verschlimmerten und nach Absetzen derselben wieder verschwanden.

Zusammenfassung.

Es wird versucht, einen Einblick in einige Möglichkeiten funktioneller nervaler Motilitätsstörungen am Digestionstrakt zu geben.

Neben der atonisch-hypertonischen Dysphagie, die in ihrer reinen Form in das Gebiet des habituellen Erbrechens gehört und gut abgrenzbar gegen alle anderen oesophagealen Formen des Erbrechens ist, begegnen uns ähnliche Erscheinungen auch sonst und auch am übrigen Digestionstrakt. Die Dystonie braucht sich also nicht auf den Oesophagus zu beschränken. So finden wir z. B. bei pseudopylorospastischen Zuständen starke Motilitätsstörungen am gesamten Digestionstrakt, einschließlich des Dickdarms. Bei der hypertrophischen Pylorusstenose sind dystone Vorgänge am Magen und Darm bis zum Sigmoid herunter ebenfalls nicht selten. Weiter gibt es Fälle von primärer Darmatonie, in denen gesteigerter Sympathicustonus das Krankheitsbild formt. Der primären Atonie von Magen und Dünndarm kommt, besonders differentialdiagnostisch, ganz besondere Bedeutung zu, wenn auch das Krankheitsbild selten ist. Sekundäre Atonien finden wir als Begleiterscheinung schwerer Allgemeinerkrankungen, besonders Intoxikationen. Primäre Atonien täuschen Fehlbildungen und akuten Darmverschluß vor. Nicht selten entsteht auch differentialdiagnostische Abgrenzungsnotwendigkeit gegenüber der Pylorusstenose. Es erscheint möglich, daß gelegentlich Antibiotica solche Atonien auslösen.

Chronische Motilitätsstörungen des Dünndarms finden sich nicht so selten als Ursache funktioneller Schmerzzustände im Abdomen im Sinne der „Nabelkoliken".

Die habituelle Obstipation beruht auf primärer oder sekundärer vegetativer Fehlsteuerung des Darmes.

An drei Fällen, von denen zwei eingehender dargestellt werden, wird die Entwicklung des idiopathischen Megacolon beschrieben. Sie wird auf extreme, anfangs eventuell nur zeitweise auftretende nervöse Fehlsteuerung zurückgeführt, die sich zu einer chronischen Funktionsstörung weiter entwickeln kann. Die Obstipation ist also nicht Ursache des idiopathischen Megacolon, sondern sie entwickelt sich infolge der nervösen Fehlsteuerung.

Sympathicusreiz erscheint für alle diese Störungen der bedeutsamste Faktor zu sein, aber immer wieder läßt sich eine *Dystonie*, d. h. gesteigerte Labilität und Hin- und Herpendeln zwischen Vagotonie und Sympathicotonie nachweisen. Therapeutisch bewährt sich neben den altbekannten Maßnahmen sympathicolytische Medikation, für die wir die dihydrierten Mutterkornpräparate Hydergin und DHE bevorzugen. Diätetik mit zusätzlicher Gabe von Malzsuppenextrakt oder Ulkur ist wirksam und nützlich. — Für chronische Entleerungsstörungen des Dickdarms scheint energische Sphincterdehnung in Narkose wertvoll zu sein. Sie basiert auf der Vorstellung eines gestörten Funktionszusammenspiels zwischen Darmmotilität und Sphinctertonus.

Literatur.

Aimé u. Lelong: J. Radiol. (Belg.) **18**, 466 (1934). — Althoff, H., u. H.-F. Oestern: Mschr. Kinderheilk. **100**, 511 (1952). — Aubertin u. Mitarb.: Arch. franc. Pediatr. **7**, 218 (1950). — Bodin: Arch. franc. Pediatr. **7**, 611 (1950). — Bodin, Carter and Ward: Lancet **1951**, 302. - Cannon: Zit n. Catel. - Catel W.: Normale und pathol. Physiologie der Bewegungsvorgänge im gesamten Verdauungskanal, 2 Bände, Leipzig: Thieme 1936 und 1937; Klin. Wschr. **1937**, 296; Tagung Nordw. Ges. Kinderheilk. Mschr. Kinderheilk. **102**, 206 (1954). — Clausen: West. J. Surg etc. **60**, 488 (1952). Demoulin et Bonhomme: Acta paediatr. belg. **7**, 38 (1953). — Eigner: Kinderärztl. Prax. **11**, 501 (1954). — Garrand and Richmond: Pediatr. **10**, 474 (1952). — Gelbke: Die Medizinische **1953**, 454. — Glanzmann, E.: Einführung in die Kinderheilkunde, Wien 1949. — Hess: Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems, Basel 1948. — Köttgen, U.: Mschr. Kinderheilk. **101**, 24 (1953). — Magnus: Zit. n. Catel. — Meda u. Zanini: Pediatria **61**, 733 (1953). — Nitsch, K.: Mschr. Kinderheilk. **102**, 1 (1954). — Tagungsbericht Essener Tag. d. Dtsch. Ges. Kinderheilk. Mschr. Kinderheilk. Februar 1955. — de Paula u. de Paula: Brasil-Med. **66**, 745 (1952). — Pässler, H. W.: „Megacolon u. Megacystis", Leipzig: Barth 1938. — Pinxter u. Mitarb.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1952**, 2874. — Proux u. Hummel: Semaine hôp. **1952**, 1131. — Rehbein, F.: Persönl. Mitteilung. — Schäfer, Fanconi-Walgren: Lehrbuch, 2. Auflage. — Svejcar u. Fanconi-Walgren: Lehrbuch, 3. Auflage. — Thélin u. Jansa: Arch. franc. Pédiatr. **9**, 1040 (1952). — Urban, N.: Tagung Nordw. Ges. Kinderheilk. Göttingen.

Professor Dr. Kurt Nitsch, Hannover, Leisewitzstraße 51.

Autorenverzeichnis.

Adam, A., u. H. Gutheil, Vitamin A-Bilanzversuche bei Säuglingen. S. 462.

Ambs, E., s. W. Künzer. S. 48.

Ballowitz, L., u. H. Schäfer, Über Leukocytenwanderungen bei Säuglingen. I. Mitteilung. S. 551.

— — Über die Wirkung lebender und toter Mikroorganismen auf die Leukocytenwanderung in vitro. II. Mitteilung. S. 564.

— — Einfluß antibiotischer Präparate auf die Leukocytenwanderung in vitro. III. Mitteilung. S. 574.

Ballowitz, L., G. Fleischhauer u. A. Loeschke, Erfolgreiche Desensibilisierung einer Subsepsis allergica tuberculosa mit intravenösen Tuberkulineinspritzungen. S. 586.

Baumann, Th., Fragen zur Tuberkulin-Vortestierung bei der BCG-Impfung. S. 392.

Beller, F. K., s. Fr. Koch, S. 208.

Berfenstam, R., u. B. Vahlquist, Die Bedeutung des Unglücksfalles als Todesursache bei Kindern. S. 489.

Biesalski, P., s. W. Keller. S. 514.

Braun, E., s. U. Köttgen. S. 454.

Braun, O. H., u. H. Specht, Beitrag zur Epidemiologie der infektiösen Colienteritis der Säuglinge. S. 197.

Breyer, A. M., s. K. H. Schäfer. S. 501.

Büscher, L., s. J. Gleiss. S. 126.

Burgstedt K., u. F. Hartl, Kongenitale Leukämie, zugleich ein Beitrag zum Problem der leukämischen Reticuloendotheliose. S. 298.

Fanconi, G., E. Rossi, E. König u. J. Friderich, Über die Behandlung des akuten Stadiums der Poliomyelitis im Kinderspital Zürich im Jahre 1954. S. 435.

Fleischhauer, G., s. L. Ballowitz. S. 586.

Friderich, J., s. G. Fanconi. S. 435.

Frontali, G., Aktuelle diagnostische und therapeutische Probleme bei der Poliomyelitis im akuten Stadium. S. 402.

Gädeke, R., Beitrag zum Problem der Aktivierungshypothese postvaccinaler Infektionskrankheiten. S. 251.

Gleiss, J., Zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart. IX. Mitteilung. Über fütterungs- und umweltbedingte Atemstörungen bei Frühgeborenen. S. 261.

— Zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart. X. Mitteilung. Die Polyvinylchlorid-Dauersonde bei der Prophylaxe fütterungsbedingter Atemstörungen bei frühgeborenen Kindern. S. 269.

— u. L. Büscher, Beiträge zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart. VII. Mitteilung. Vergleichende Untersuchungen zur Ernährung der Frühgeborenen mit einer evaporierten $^4/_5$-Milch, einer Frauenmilch mit Buttermilchzusatz und einer mit unverdünnter, evaporierter Milch (Doppelmilch) angereicherten Frauenmilch. Zugleich ein Beitrag zur Fettoleranz des frühgeborenen Kindes. S. 126.

— u. H.-G. Weber, Beiträge zum Frühgeborenenproblem der Gegenwart. VIII. Mitteilung. Die Entwicklung der Wärmeregulation von Frühgeborenen im Vergleich zu Neugeborenen. S. 138.

Goebel, A., W. Oehlert, G. Rudolph u. P. Schneppenheim, Organveränderungen bei interstitieller, plasmacellulärer Pneumonie. S. 340.

Goerttler, L., s. R. Sauthoff. S. 234.

Grützner, A., u. Fr. Koch, Elektrencephalographische Befunde bei subduralen Ergüssen im Säuglings- und Kleinkindesalter. (Diagnostische und epikritische Untersuchungen.) S. 148.

Gutheil, H., s. A. Adam. S. 462.

Hallman, N., H. Tähkä u. A. Ylppö, Über psychische Dauerschäden und Säuglingsintoxikation (Präliminäre Mitteilung). S. 413.

Hanssler, H., Untersuchungen über die Wirkung sehr hoher Vigantolgaben bei verschiedenen Kostformen. S. 33.

Hartl, F., s. K. Burgstedt: S. 298.

Heck, W., Über koordinierte Fehlbildungen bei congenitalen Angiokardiopathien. S. 542.

Helbig, G., s. H. Zeisel. S. 379.

Heller-Szöllösy, E., s. O. Thalhammer. S. 351.

Herken, H., Pharmakologische Grundlagen der Therapie mit Kationen-Austauschern. S. 440.

Joppich, G., Über die Bedeutung der Milchmolke für die Ernährung des Säuglings. S. 531.

—, Hans Kleinschmidt zum 70. Geburtstage. S. 389.

Kaloud, H., s. E. Lorenz. S. 175.

Karte, H., s. K. H. Schäfer. S. 501.

Keller, W., u. P. Biesalski, Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese der akuten Durchfallerkrankungen mit Ernährungsstörung. II. Mitteilung. S. 514.

Keuth, U., Sphygmographische Blutdruckmessung bei Säuglingen mit dem „Infratonsystem". (Diskussion zur Methodik.) S. 107.

Kleinschmidt, H., s. G. Joppich. S. 389.

Koch, Fr., s. A. Grützner. S. 148.

— H. E. Schultze, G. Schwick u. F. K. Beller, Beobachtungen bei angeborenem Faktor VII-Mangel (Hypokonvertinämie). S. 208.

Köng, E., s. G. Fanconi. S. 435.

Kosenow, W., u. H.-R. Wiedemann, Cytologische Untersuchungen über die Alder-Anomalie der Leukocyten. S. 4.

Köttgen, U., u. E. Braun, Frühgeburt und Kernikterus. S. 454.

Künzer, W. Untersuchungen über das Vorkommen fetalen Hämoglobins bei Blutkrankheiten. S. 58.

— E. Schütz u. E. Ambs, Untersuchungen zur Heinzkörperbildung in Neugeborenenerythrocyten. III. Mitteilung. Zur Aktivität der Katalase im Neugeborenenblut. S. 48.

Lang, K., Listeria-Infektion als mögliche Ursache früh erworbener Cerebralschäden. S. 328.

Linneweh, F., Zur Nosologie zentralnervöser Reizzustände bei Infekten der Säuglinge und Kleinkinder. S. 482.

Loeschke, A., s. L. Ballowitz. S. 586.

Lorenz, E., u. H. Kaloud, Klinische Beiträge zur Masernencephalomyelitis. S. 175.

Matthes, A., Psychische Veränderungen bei moderner antiepileptischer Therapie im Kindesalter. S. 167.

Müller, D., Über die physikalischen Grundlagen der Pneumencephalographie, dargestellt am Modell und an klinischen Beispielen unter besonderer Berücksichtigung der sog. „Fehlfüllung" der Ventrikel. S. 281.

Nitsch, K., Motilitätsstörungen des Digestionstraktes bei Säuglingen und Kindern. S. 609.

Oehlert, W., s. A. Goebel. S. 340.

Plotz, E. J., s. H. P. G. Seckel. S. 593.

Reuss, A. v., s. B. De Rudder. S. 1.

Rossi, E., s. Fanconi. S. 435.

Rudder, B. de, August von Reuss zum Gedächtnis. S. 1.

Rudolph, G., s. A. Goebel. S. 340.

Sauthoff, R., u. L. Goerttler, Virologische Untersuchungen während des Auftretens der Poliomyelitis in Freiburg und Umgebung 1953. S. 234.

Schäfer, K. H., A. M. Breyer u. H. Karte, Das Spurenelement Eisen in Milch und Milchmischungen. S. 501.

Schäfer, H., s. L. Ballowitz. S. 551, 564, 574.

Schaper, G., u. B. S. Schultze-Jena, Herzbeteiligung bei Poliomyelitis. S. 91.

Schiff, E., Künstliche Ernährung und Ekzemverhütung beim Säugling. S. 426.

Schlange, H., Die Übertragbarkeit der Tuberkulinhautempfindlichkeit von Kindern auf Meerschweinchen durch Cantharidenblasensedimente. S. 39.

Schmöger, R., Behandlungsversuch der interstitiellen Pneumonie mit „Primaquine". S. 120.

Schneppenheim, P., s. A. Goebel. S. 340.

Schönenberg, H., Über die Kombination von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten mit Extremitätenmißbildungen. S. 79.

Schütz, E., s. W. Künzer. S. 48.

Schultze-Jena, B. S., s. G. Schaper. S. 91.

Schultze, H. E., s. Fr. Koch. S. 208.

Schwick, G., s. Fr. Koch. S. 208.

Seckel, H. P. G., u. E. J. Plotz, Sexual Precocity Due to Estrogen- and Progesterone-Producing Organoid Luteoma of the Ovary. S. 593.

Specht, H., s. O. H. Braun. S. 197.

Tähkä, H., s. N. Hallman. S. 413.

Thalhammer, O., u. E. Heller-Szöllösy, Exogene Bildungsfehler („Mißbildungen") durch Lostinjektion bei der graviden Maus. (Ein Beitrag zur Pathogenese von Bildungsfehlern.) S. 351.

Thoenes, F., Säuglingstuberkulose. S. 476.

Vahlquist, B., s. R. Berfenstam. S. 489

Verron, G., u. I. Verron, Die Blutliquorschranke für Penicillin im Kindesalter. S. 320.

Verron, I., s. G. Verron. S. 320.

Wallgren, A., Kinder im Krankenhaus. S. 417.

Weber, H.-G., s. J. Gleiss. S. 138.

Weisse, K., Generalisierte Cytomegalie und lokalisierte Pneumocystose bei einem Fall von interstitieller plasmacellulärer, frühinfantiler Pneumonie. S. 27.

Weller, R., Zur Erzeugung von Pneumocystosen im Tierversuch. S. 366.

Wiedemann, H.-R., s. W. Kosenow. S. 4.

Wilhelm, G., Elektronenoptische Untersuchungen zur Verknöcherung. S. 73.

Ylppö., s. H. Hallman. S. 413.

Zeisel, H., u. G. Helbig, Polyostische polytope, fast systematisierte Skeletaffektion mit parossalen Herden beim Säugling. S. 379.